

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por

Enrique José
Balbacid Domingo

UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Bajo la dirección de los doctores

**FEDERICO GUTIÉRREZ-LARRAYA AGUADO y
LUIS GARCÍA GUERETA SILVA**

MADRID, 2018

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA DE
COHERENCIA ÓPTICA EN LA VALORACIÓN
DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEL
INJERTO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Enrique José Balbacid Domingo

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES
**Federico Gutiérrez-Larraya Aguado y
Luis García Guereta Silva**

MADRID, 2018

D. FEDERICO GUTIÉRREZ-LARRAYA AGUADO,

Doctor en Medicina, jefe de Servicio de Cardiología Infantil del Hospital Universitario La Paz.

D. LUIS GARCÍA GUERETA SILVA,

Doctor en Medicina, profesor titular en el Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Cardiología Infantil del Hospital Universitario La Paz.

CERTIFICAN:

Que **D. Enrique José Balbacid Domingo**, licenciado en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la tesis titulada *“Utilidad de la Tomografía de Coherencia Óptica en la valoración de la Enfermedad Vascular del Injerto en Población Pediátrica”*.

El presente trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Madrid a 1 de Enero de dos mil dieciocho.

Agradecimientos

Al Dr. Gutiérrez-Larraya (Fede), por darme la gran oportunidad profesional de mi vida, enseñarme casi todo lo que sé de hemodinámica infantil y por confiar siempre en mí.

Al Dr. García-Guereta (Luis), por impulsar, mantener y prestigiar el programa de trasplante cardiaco infantil. Por enseñarme pediatría y que la relación con los pacientes pediátricos va mucho más allá del vínculo terapéutico. Por impulsarme en la colaboración con otros centros y por haber acabado entendiendo mi especial personalidad y sentido del humor.

A mis compañeros a lo largo de la residencia, en especial a los Dres. Franco (Eduardo), Suárez (Aida), Fortuny (Elena), Fernández (Rodrigo) y Kallmeyer (Andrea), por ser un ejemplo en todos los sentidos, siempre un oído atento, una mano tendida y un hombro firme.

A los nuevos amigos y compañeros, Viviana, Elena, César, Jonathan, Ángela y Antonio con los que tengo el privilegio de compartir mi día a día y gracias los que he aprendido mucho más de lo que hubiera podido enseñarles.

A los nuevos compañeros de adultos, Ángel, Ana, José y Mar. Gracias por hacerme un hueco personal y profesional en una de las mejores unidades destinadas a los pacientes con cardiopatías congénitas en la vida adulta.

A José Luis, Mónica, Juan, Virgina, Raquel y María Jesús y todos los compañeros que me han enseñado y han contribuido a mi formación como hemodinamista. Gracias por su paciencia y por engranar las cosas del día a día.

A Jesús Díez, por su mente abierta y su capacidad para ver el significado del presente trabajo, por las ganas de volver al estadístico y porque siempre te hubiera gustado estar un rato más disfrutando de su conversación.

A mis padres, mi hermana y mis abuelos, por ser una fuente de inspiración constante. Por haberme transmitido los valores con los que vivo y por no dejar nunca de luchar.

A David, mi medio yo, porque sin él nada de esto tendría sentido.

*A mis pacientes,
verdaderos protagonistas
de la aventura de ser médico*

UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA DE
COHERENCIA ÓPTICA EN LA VALORACIÓN
DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEL
INJERTO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Abreviaturas

EVI	Enfermedad Vascular del Injerto
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica (por sus siglas en Inglés)
TC	Trasplante Cardíaco
IVUS	Ecografía intravascular (por sus siglas en Inglés)
HULP	Hospital Universitario La Paz
ISHLT	Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (por sus siglas en Inglés)
FA	Fracción de Acortamiento
DtdVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DtsVI	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
HTP	Hipertensión Pulmonar
DA	Arteria coronaria Descendente Anterior
CX	Arteria coronaria circunfleja
CD	Arteria Coronaria Derecha
OCT +	Crecimiento intimal patológico (Enfermedad Vascular de Injerto)
OCT -	Crecimiento intimal no patológico (No Enfermedad Vascular del Injerto)
SCA	Síndrome coronario agudo
VS	Versus
I/M	Relación del área de la íntima/área de la capa media
I/L	Relación del área de la íntima/área luminal
m-TOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i> (por sus siglas en Inglés)

RESUMEN

Introducción y objetivos

La enfermedad vascular del injerto es la causa más importante de morbilidad y mortalidad tardía tras el trasplante cardíaco en población adulta y pediátrica. El método utilizado para su diagnóstico actualmente es la coronariografía. La ecografía intracoronaria (IVUS) que se viene empleando en adultos permite ver cambios en la pared vascular que preceden a las lesiones angiográficas. Un diagnóstico temprano es primordial para poder modificar el tratamiento inmunosupresor y la pauta de seguimiento de los pacientes que la desarrollan. La utilidad de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) en vasculopatía del injerto en población pediátrica es desconocida. Objetivos: valorar la utilidad diagnóstica, la factibilidad e identificar nuevos factores relacionados con el desarrollo de enfermedad vascular del injerto con esta técnica en población pediátrica.

Material y métodos

Se incluyeron como población de estudio los pacientes de más de 25 kg de la cohorte de pacientes trasplantados en edad pediátrica el Hospital Universitario La Paz con más de 1 año tras el trasplante. Se diseñó un protocolo de coronariografía, que permitió homogeneizar la técnica (accesos, medicación, contraste, proyecciones,..) para estandarizar el procedimiento en todos los pacientes. Se realizaron medidas del área luminal, intimal y capa media a lo largo de un segmento de un mínimo de 35 mm donde se pudieran visualizar al menos 25 cortes en la descendente anterior en todos los casos y además en otras arterias coronarias si presentaban lesiones angiográficas. Dado que la enfermedad vascular de injerto se presenta como engrosamiento intimal sin cambios ateroscleróticos en edad pediátrica, se calculó la relación del área íntima/media, que se definió como anormal cuando fue >1 (OCT+) y la relación del área íntima/lumen en el mismo segmento para estudiar la correlación de ambas medidas (medias y máximas) y así buscar una curva ROC para el valor de la relación íntima/lumen con mayor valor diagnóstico. Se tomaron biopsias y se realizaron tinciones para C4d en todos los procedimientos para estudiar el rechazo celular y como marcador de rechazo humoral respectivamente.

Resultados

Se estudiaron un total de 17 pacientes (53% mujeres) con una edad media de 15 años y una media de 4,25 años desde el trasplante. La OCT demostró vasculopatía del injerto en 8 pacientes (47%), de los que 7 no tenían lesiones angiográficas. La relación íntima/lúmen fue significativamente mayor entre los que presentaban OCT + ($p=0,001$ y $p=0,001$ para valores medio y máximo respectivamente). Se encontró una correlación significativa entre los valores máximos y medios de íntima/media e íntima/lumen ($r = 0,89$ y $r = 0,85$ respectivamente, $p < 0,001$), no así entre íntima/media máxima o media y el área luminal ($p = 0,088$). El valor de la relación íntima/lúmen con mayor rentabilidad diagnóstica para una sensibilidad del 100% y especificidad del 88,9% fue 0,16 para los valores medios y 0,175 para los máximos. La edad, sexo, peso o tiempo tras el trasplante cardíaco no influyeron en la presencia de enfermedad vascular del injerto por OCT. No se encontraron diferencias significativas en los hallazgos de OCT entre los pacientes con rechazo agudo previo y los que no habían presentado rechazo previamente. Sin embargo la presencia de depósitos de C4d se asoció con un mayor engrosamiento intimal (relación íntima/media ($p = 0,035$)). El tratamiento con everolimus en el momento del estudio con OCT no influyó en el grosor intimal ni en la presencia de depósitos de C4d. No se produjeron complicaciones. Se modificó el tratamiento gracias a los hallazgos por esta técnica en 6 pacientes (35%), iniciando o ajustando las dosis de everolimus.

Conclusiones

La OCT es un mejor método diagnóstico de vasculopatía del injerto que la coronariografía. La enfermedad vascular del injerto pediátrico puede presentarse de forma precoz. El rechazo humoral resultó más frecuente entre los pacientes con vasculopatía del injerto. La OCT es factible en población pediátrica >25 kg.

Índice

Pág. 15	1. Introducción
Pág. 33	2. Objetivos
Pág. 37	3. Material y métodos
Pág. 45	4. Resultados
Pág. 55	5. Discusión
Pág. 63	6. Limitaciones
Pág. 67	7. Conclusiones
Pág. 71	8. Registro internacional de OCT en pediatría
Pág. 75	9. Bibliografía
Pág. 83	10. Anexos

1.

INTRODUCCIÓN

1.1. ¿Qué es la Tomografía de Coherencia Óptica?

La tomografía de coherencia óptica (OCT por sus siglas en Inglés) es una técnica de imagen tomográfica interferométrica que ofrece una penetración de aproximadamente 2-3mm en el tejido con una resolución axial y lateral de escala micrométrica (**Figura 1**).

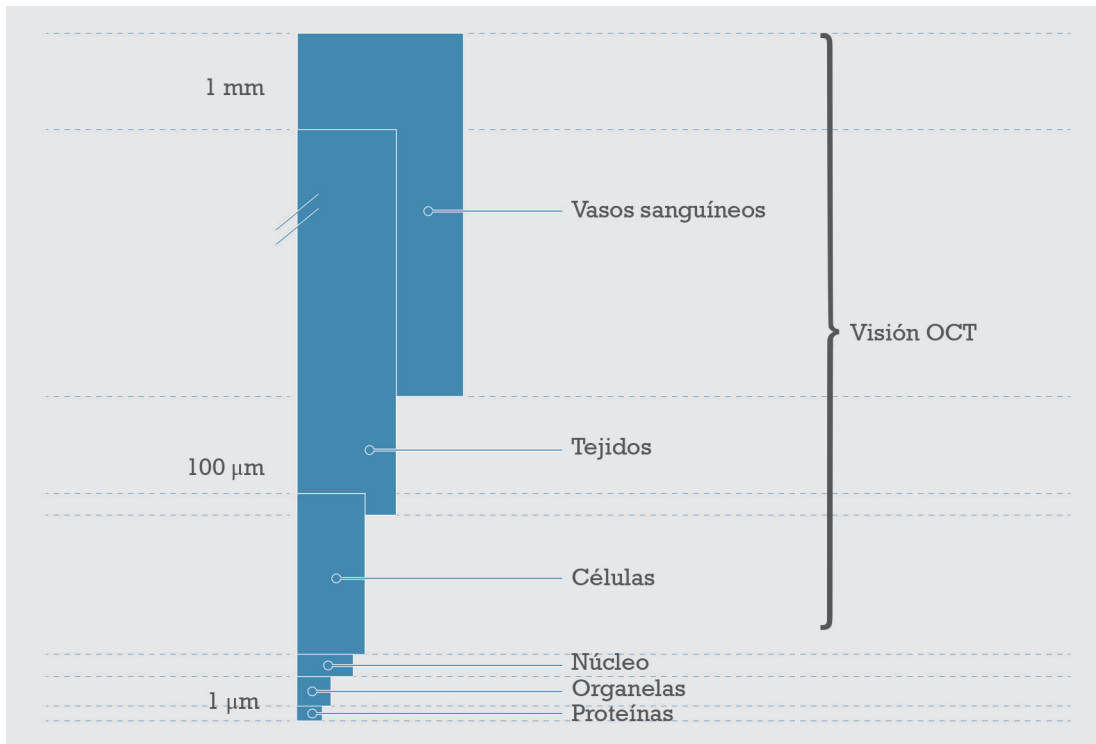


Figura 1. Marco de visión de la OCT. Visión en escala micrométrica que puede identificar células como macrófagos en la placa aterosclerótica. Adaptado de Herrero Garibi J, et al. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(8):951-62.

La interferometría de baja coherencia, base física de OCT, es una técnica que consiste en combinar la luz proveniente de diferentes receptores para obtener una imagen de mayor resolución¹. La luz en un sistema de OCT se divide en dos rayos. Un rayo de muestra que se dirige hacia el objeto de interés y otro de referencia que se dirige hacia un espejo. La combinación de la luz reflejada por la muestra y el espejo, da lugar a un patrón de interferencia entre ambos rayos de modo que las áreas de la muestra que reflejan mucha luz crean mayor interferencia que las áreas que no reflejan (**Figura 2**).

Las aplicaciones de la OCT en el campo de la biomedicina se extienden a especialidades diferentes a la de la cardiología². Gracias a su gran resolución espacial y discriminación

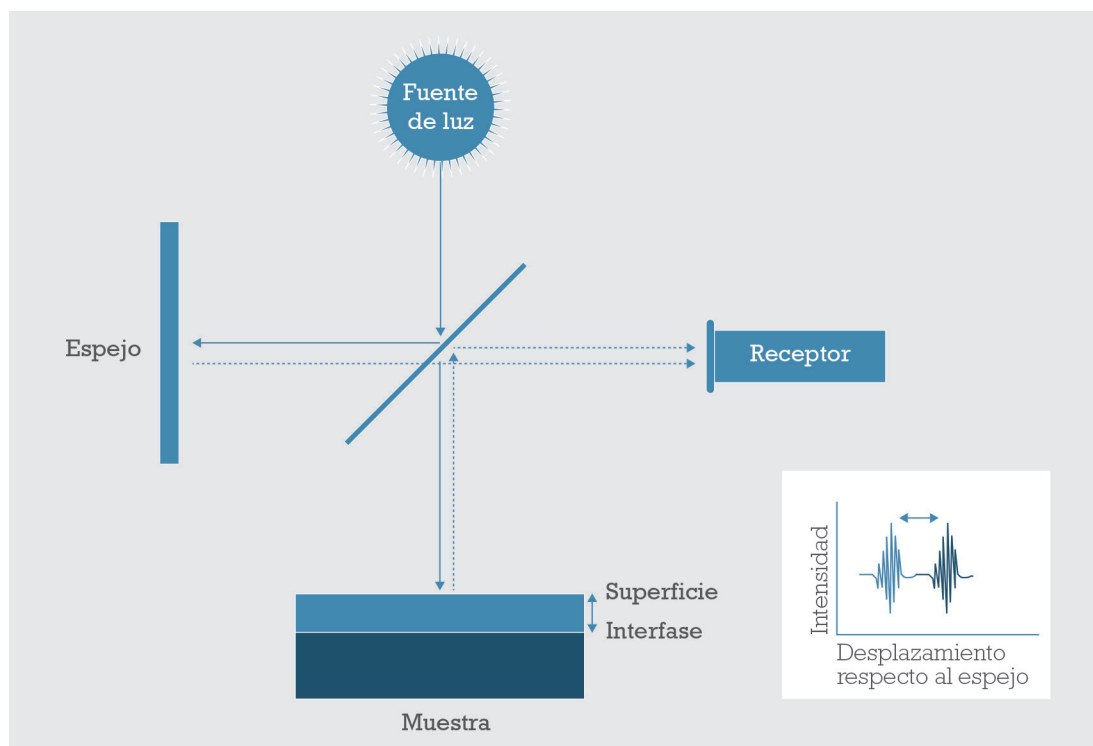


Figura 2. Esquema de obtención de imágenes con OCT. Adaptado de Herrero Garibi J, et al. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(8):951-62.

tomográfica viene empleándose desde hace años en oftalmología para el estudio del polo anterior y ultraestructura de la retina.

Actualmente se comercializan en Europa versiones de sistemas de OCT que emplean sistemas láser en el espectro de la luz visible. Con las versiones láser se consiguen hasta 100 imágenes/segundo. La OCT a nivel coronario se realiza mediante catéteres específicos de 2,7 Fr sobre guías de 0,014" a través de catéteres guía coronarios de 6 Fr que se colocan en el ostium coronario. Se realiza un análisis segmentario mediante retirada (pull-back) automatizada. De forma genérica el tiempo necesario para un análisis de un segmento de 5cm de arteria coronaria dura unos 3 segundos con un volumen de contraste de 10-12ml, lo que correspondería con una angiografía convencional.

Aunque la angiografía sigue considerada como la técnica de referencia para el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria, la mayor parte de los síndromes coronarios agudos se producen sobre lesiones angiográficamente no significativas. Es la rotura de la placa vulnerable no estenótica, con la consecuente formación de trombo, el mecanismo patogénico más común en el síndrome coronario agudo (SCA). Del mismo modo la angiografía es la técnica de elección para guiar el implante de las prótesis endovasculares (stents) y su

seguimiento, pero en muchos casos es una técnica poco precisa. Estas limitaciones e insuficiente capacidad diagnóstica de la coronariografía han hecho que en nuestro medio la OCT haya encontrado sus aplicaciones fundamentales a nivel coronario¹. Así, junto con otras técnicas de diagnóstico intravascular como los ultrasonidos, la OCT ha permitido en los últimos años caracterizar la estructura de las lesiones ateroscleróticas, guiar los procedimientos de angioplastia coronaria, evaluar su resultado y complicaciones³ (Tabla 1).

TÉCNICA	RESOLUCIÓN	CARACTERIZACIÓN DE LA PLACA	MALA POSICIÓN DEL STENT	DETECCIÓN NEOINTIMAL
Angiografía		Calcio y trombo	Baja sensibilidad	
IVUS	<100 µm	Calcio	Baja sensibilidad	No detecta íntima por debajo de 100 µm de espesor (baja sensibilidad)
IVUS-VH	>100 µm	Contenido lipídico, cálcico, tamaño del vaso, área de la placa		
Angioscopia		Identifica TCFA, trombo, rotura de la placa	Sin datos	Sin datos
Termografía		Información funcional (estado inflamatorio)	Sin datos	Sin datos
OCT	>10-20 µm	Identificación de capa fibrosa, macrófagos, contenido lipídico, calcio, trombo, rotura de la placa	Alta sensibilidad	Alta correlación con datos histológicos, permite mediciones >0,25 µm de espesor intimal

IVUS ecografía intravascular; IVUS-VH: ecografía intravascular de histología virtual; OCT: tomografía de coherencia óptica; TCFA: fibroateroma de capa fibrosa fina

Tabla 1. Comparación de la OCT con otras técnicas de diagnóstico intravascular.

No existen aplicaciones establecidas ni datos respecto a la seguridad de la técnica a nivel coronario en población pediátrica, pero su uso cada vez más extendido en población adulta, aunque casi siempre limitado a la enfermedad coronaria y su tratamiento percutáneo, ha permitido llevar a cabo estudios de seguridad de la OCT describiéndose una baja tasa de complicaciones como fibrilación ventricular, embolia aérea o disección coronaria⁴.

1.2. Posibles Aplicaciones de la OCT en Cardiología Infantil

Intervencionismo Percutáneo

La mayor resolución de la OCT frente a otras técnicas de diagnóstico intravascular permite una adecuada medición del diámetro y el área luminal del vaso para la elección de la adecuada prótesis endovascular (stent). Se debe tener en cuenta que la calibración de la imagen de referencia se realiza de forma semimanual, y se ha comprobado que un cambio del 1% en la magnitud de la calibración puede inducir errores del 12-14% en el área luminal medida¹.

Gracias a la OCT también se puede caracterizar la respuesta biológica de la pared arterial cuando se aplica un material protésico endovascular (stent) a nivel coronario. Esto puede ser de especial interés ahora que disponemos de stents bioabsorbibles cuyo tiempo de reabsorción no está bien definido en pacientes pediátricos con un metabolismo acelerado pero sin aterosclerosis. Además se puede evaluar el resultado del procedimiento en términos de aposición del stent a la pared del vaso o aparición de microdisecciones traumáticas coronarias durante el procedimiento. En caso de reestenosis también se puede diferenciar la reendotelización normal de los *struts* de la neoaterosclerosis intrastent (**Figura 3**).

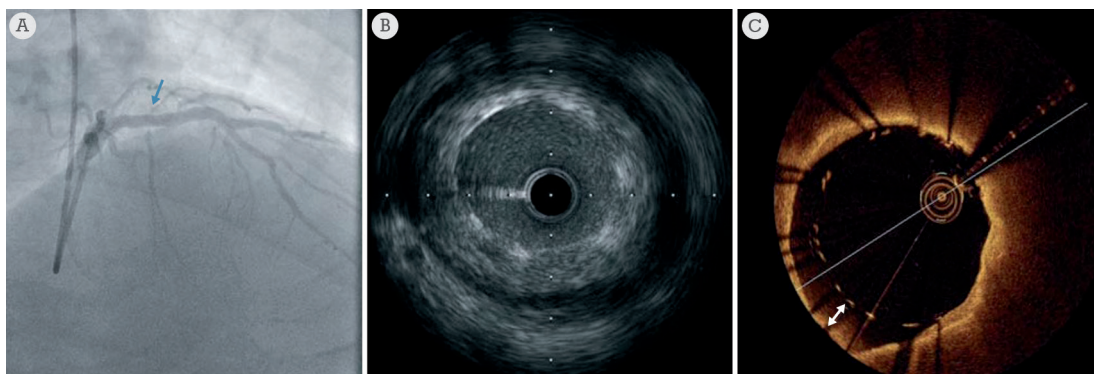


Figura 3. Implante de stent en la DA.

A: Imagen angiográfica normal. **B:** Imagen IVUS donde se aprecia con dificultad zona de malaposición en cuadrante inferior izquierdo. **C:** Imagen de OCT que permite visualizar los *struts* de manera individual y una clara zona de malaposición en la semicircunferencia izquierda del vaso (flecha).

Aunque los procedimientos intervencionistas percutáneos a nivel coronario son anecdóticos en población pediátrica, incluso en los casos de EVI, cada vez son más frecuentes los procedimientos estructurales con implante de stents a diferente nivel en pacientes con

cardiopatías congénitas. Poco se sabe hasta la fecha acerca de la respuesta biológica de la pared vascular en las zonas donde se implantan los diferentes tipos de prótesis endovasculares disponibles en el mercado. Conocer mejor los mecanismos íntimos de la reendotelización si es que se llega a producir, su duración, si se produce de manera diferente a nivel arterial pulmonar, coronario o venoso en estos pacientes, podría ayudar a establecer unas pautas de tratamiento antitrombótico (antiagregante o anticoagulante) acordes a la duración de este proceso de reendotelización. Además se ha visto recientemente que la reestenosis de los stents colocados en ramas pulmonares no es tan infrecuente. Dicho proceso probablemente tiene poco que ver con la neoaterosclerosis intrastent, responsable de la reestenosis a nivel coronario en población adulta de manera habitual.

Estructura Arterial Pulmonar

El bajo perfil de los microcatéteres de OCT disponibles actualmente, hace posible que la angiografía pulmonar simple con contraste pueda ser complementada actualmente con un estudio de OCT en aquellos casos donde ésta pueda ser insuficiente. Muy poca información hay hasta la fecha referente a la ultraestructura vascular arterial pulmonar de las ramas segmentarias valorada *in vivo*², ni en adultos ni en población pediátrica, pero nuestros estudios preliminares sugieren que existen diferencias significativas con la estructura trilaminar coronaria clásica (Figura 4).

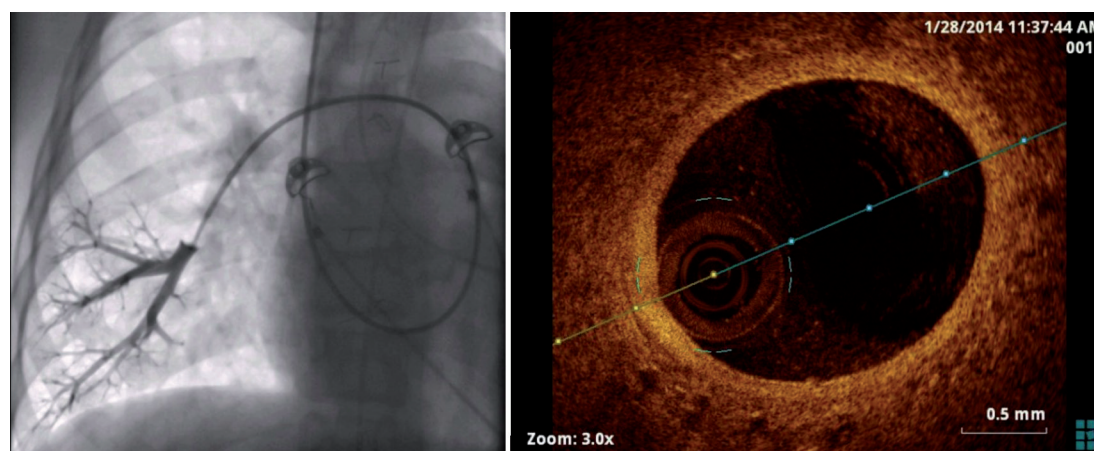


Figura 4. La alta resolución espacial de la OCT permite la caracterización de la estructura vascular de vasos no coronarios de diámetro similar. En las imágenes se muestra la ultraestructura arteriolar pulmonar en un paciente de 19 años con hipertensión pulmonar post-capilar leve de larga evolución, secundaria a estenosis supramitral tras corrección de una cardiopatía congénita compleja en periodo neonatal. Obsérvese el engrosamiento intimal, la pérdida de estructura trilaminar con proliferación vascular periadventicial. La técnica de “stop flow” empleada permite, mediante un catéter de flotación con balón y agujero terminal, alcanzar el lecho pulmonar distal sin necesidad del soporte de una guía y emplear una cantidad de contraste significativamente menor sin artefactos por sombra hemática o de la guía.

Existen experiencias aisladas en pacientes adultos con hipertensión pulmonar (HTP) postcapilar (estenosis mitral) donde se describe un engrosamiento intimal⁵ y su papel predictor de mal pronóstico en HTP en adultos². En población pediátrica apenas hay descritos cambios por OCT en arterias pulmonares en HTP y nada se conoce sobre el papel pronóstico del grado de crecimiento intimal ni su relación con las resistencias vasculares calculadas de manera invasiva en población pediátrica.

Describir la estructura normal para posteriormente valorar los cambios que se producen en determinados contextos como la HTP o la fisiología univentricular con flujo pulmonar pasivo no pulsátil, podría ayudar al diagnóstico precoz y con ello adelantarse o descartar modificaciones terapéuticas actualmente empleadas cuando fracasa la circulación de Fontan.

1.3. Enfermedad Vascular del Injerto

Gracias a su gran resolución espacial, la OCT ha permitido caracterizar desde el punto de vista estructural otros tipos de enfermedad coronaria no aterosclerótica, y dentro de éstos hay que destacar la enfermedad vascular del injerto (EVI) en pacientes trasplantados cardíacos^{6,7}. Con la mejora en la supervivencia a largo plazo tras el trasplante cardíaco (TC), la EVI es cada vez una causa más importante de morbilidad y mortalidad y actualmente la causa más frecuente de pérdida de injerto tras el primer año del TC. La incidencia en población adulta es aproximadamente un 8%, 30% y 50% al año, 5 y 10 años respectivamente^{8,9}. Entre los primeros factores de riesgo identificados de riesgo para desarrollarla se encuentran discordancia en antígenos HLA-DR entre el donante y receptor, la edad avanzada del donante y la presencia de los factores de riesgo clásicos de aterosclerosis en el receptor⁹.

Todavía no se conoce con exactitud la fisiopatología de la EVI, pero parecen implicados factores inmunológicos y no inmunológicos¹⁰. Desde el punto de vista histológico, la EVI consiste de forma genérica en un proceso fibroproliferativo acelerado del lecho arterial coronario¹¹. Destaca la hiperplasia intimal concéntrica, responsable del estrechamiento progresivo de la luz del vaso, pero además puede identificarse un acúmulo subendotelial de linfocitos T, proliferación miointimal de células musculares lisas, desarrollo de células espumosas a partir de macrófagos y fibrosis perivascular (**Figura 5**). Suele presentar una

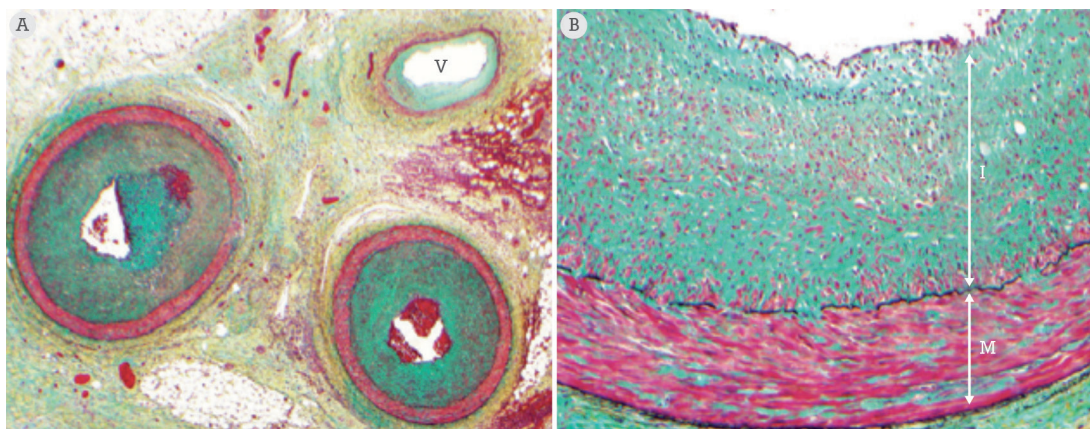


Figura 5. Cambios histopatológicos propios la enfermedad vascular del injerto. Marcado engrosamiento intimal correspondiente a hiperplasia endotelial y de células musculares lisas, que puede afectar a las vénulas (V). Predominio de infiltrado linfocitario y células espumosas. I: íntima, M: media. Jeeva et al. *Congenit Heart Dis.* 2012;7:302–311.

distribución difusa y puede afectar tanto a las arterias epicárdicas, como a los pequeños vasos y venas cardíacas. En cambio, la enfermedad aterosclerótica suele ser focal y no circunferencial, pero al EVI en ocasiones también puede ser focal y excéntrica con una apariencia angiográfica muy similar a la aterosclerosis coronaria.

No existen datos consistentes que permitan aclarar cuál es el grosor normal de la íntima cuando se valora con OCT. Desde el punto de vista estructural, existen trabajos que determinan el valor normal del grosor intimal por OCT en hasta 100 micras⁶, pero son trabajos realizados en población adulta y no trasplantados. Además el grosor intimal varía en función del tamaño del vaso estudiado siendo más gruesa en coronarias más grandes y en los segmentos proximales que en los distales. Con ello, la experiencia actual en población pediátrica y adulta con OCT en EVI se refiere en términos de normalidad o EVI en función de la relación del área que ocupa la íntima respecto al área que ocupa la media (I/M) en cada corte transversal del vaso estudiado aceptándose que una relación $I/M > 1$ es patológica¹².

La detección precoz de la EVI es esencial, puesto que puede requerir modificaciones en el tratamiento médico de los pacientes con TC antes de que sea necesaria una revascularización percutánea. En este sentido, ya existe evidencia de que algunos regímenes de inmunosupresión pueden retrasar la progresión o incluso pueden producir regresión de la EVI¹³⁻¹⁵, incluso en estadios iniciales subclínicos valorados con ecografía intravascular (IVUS)¹⁶. Sin embargo, el diagnóstico precoz sigue siendo un reto, debido al curso ha-

bitualmente asintomático de los pacientes trasplantados con EVI en relación con la denervación del injerto entre otros. Aunque la reinervación del corazón trasplantado puede suceder en entre un 10 y 30% de los casos, los síntomas típicos de insuficiencia coronaria, como la angina, son infrecuentes. Más habitualmente la EVI suele presentarse como disfunción del injerto, infarto miocárdico silente o muerte súbita. Esta especial fisiología de los corazones trasplantados hace que los métodos no invasivos, véase el ecocardiograma de esfuerzo o de estrés con dobutamina, o las técnicas de perfusión miocárdica con radioisótopos, hayan demostrado una razonable sensibilidad pero baja especificidad y valor predictivo positivo cuando se comparan con la angiografía, sobre todo en casos de EVI incipiente y por ello no se contemplan habitualmente en los protocolos de seguimiento post TC para diagnóstico de EVI¹⁷.

La rápida progresión de la EVI valorada angiográficamente, especialmente en los 5 primeros años tras el TC, se ha visto como un predictor muy potente de retrasplante, infarto y mortalidad⁹. Esto ha llevado al cribado rutinario en busca de EVI en los programas de seguimiento post TC, habitualmente mediante coronariografías selectivas. La presentación y distribución de la EVI clásicamente se ha descrito como distal y difusa, con el mensaje de tratarse de una enfermedad global que afectaba de manera principal a los vasos de menor tamaño y con la intención de diferenciarla de los hallazgos más propios de la enfermedad aterosclerótica, de carácter más segmentario y proximal (**Figura 6**)¹⁷.

La tomografía computarizada es otra alternativa no invasiva para valorar las arterias coronarias de los pacientes trasplantados con mejoras progresivas en su resolución temporal y espacial con los equipos multidetectores modernos. Varios estudios han comparado su capacidad diagnóstica en EVI comparada con la angiografía, con y sin IVUS, arrojando resultados aceptables en términos de valor predictivo negativo, pero inferiores a IVUS¹⁷. La elevada frecuencia cardíaca, la necesidad de sedación para evitar artefactos de movimiento y el tamaño de los vasos coronarios hacen que actualmente la tomografía computarizada no sea una alternativa real en población pediátrica para el estudio de la EVI post TC.

El IVUS añade un valor diagnóstico importante a la coronariografía en la EVI¹⁶⁻¹⁸. Estudios recientes en población adulta han demostrado una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del 43-44%, 81-95%, 90-92% y 27-57% respectivamente (**Figura 7**). En algunas series, hasta la mitad de los pacientes con coronarias angiográficamente normales,

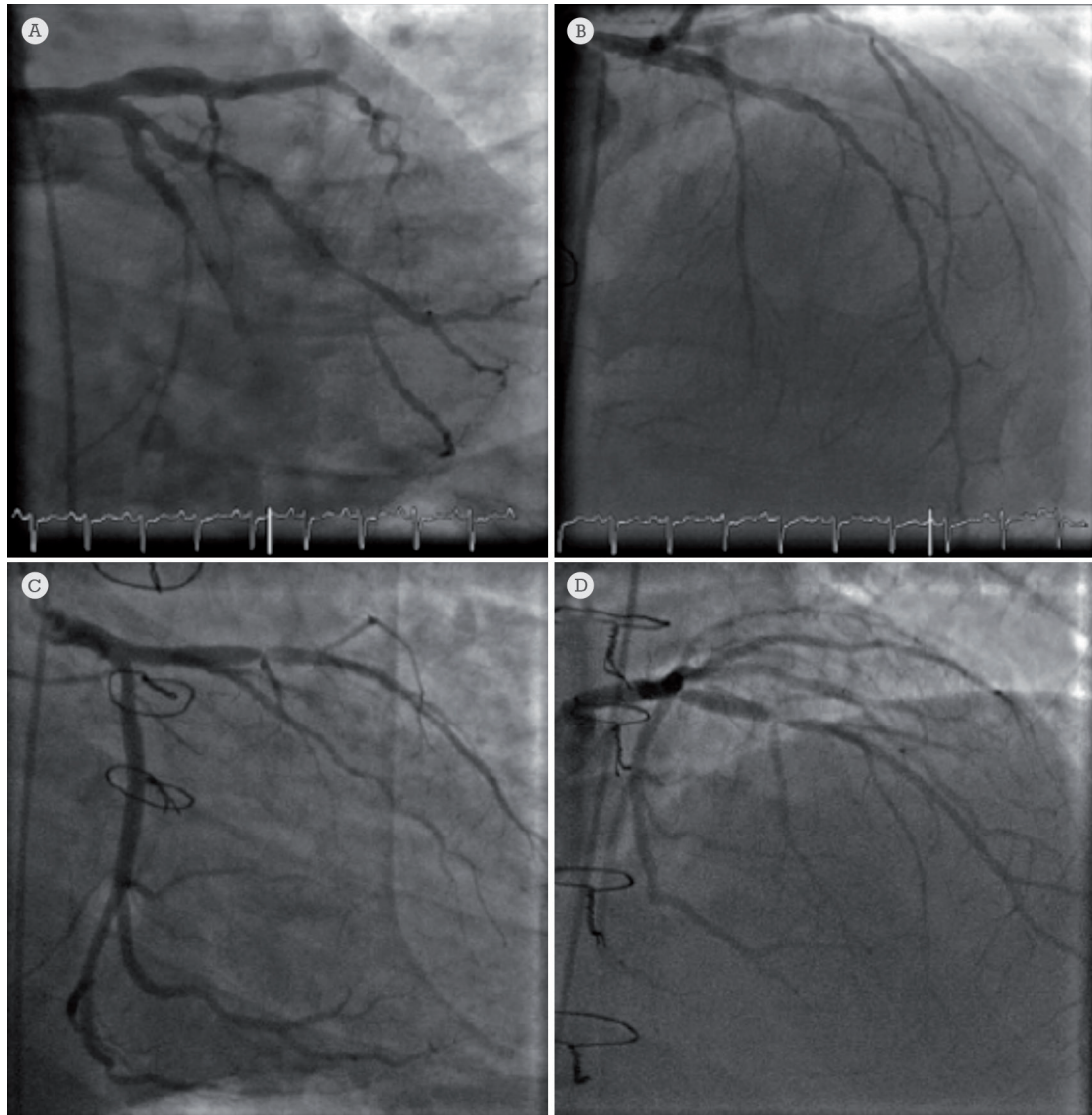


Figura 6. Diferentes presentaciones angiográficas de la EVI.

A y B: Clásica apariencia con lesiones múltiples y estrechamiento difuso y amputación distal del lecho coronario. **C y D:** Presentación atípica, parecida a la enfermedad aterosclerótica, con lesiones focales, excéntricas a nivel proximal. Pollack A, et al. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2013; 6:613-23.

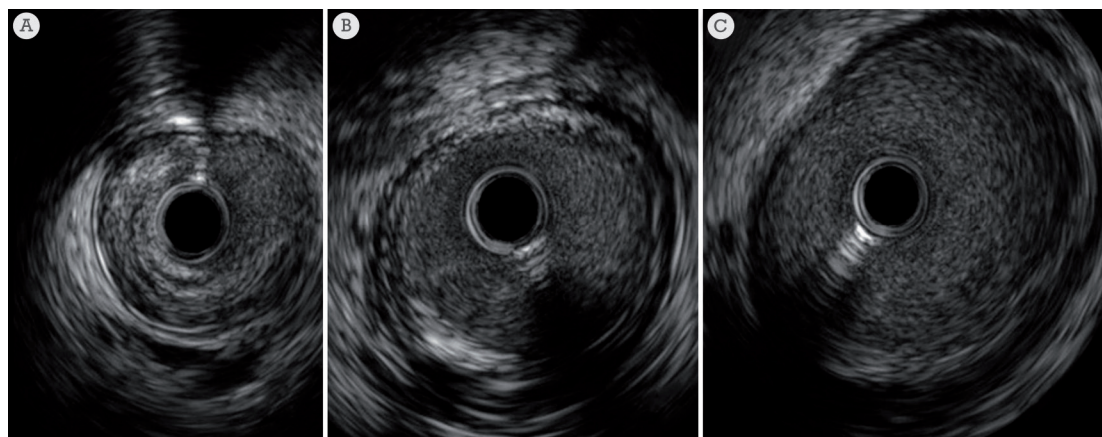


Figura 7. Imagen por IVUS de la EVI en paciente adulto tras 1 año del TC a nivel de la DA media (A), proximal (B) y tronco izquierdo (C). Ausencia de calcificación. Distribución concéntrica del engrosamiento de la pared pero sin poder definir la estructura de la pared vascular ni descartar enfermedad aterosclerótica.

presentaban engrosamiento intimal moderado o severo en el IVUS de la arteria coronaria descendente anterior (DA) a partir del primer año tras el TC¹⁸. El IVUS ha permitido demostrar incluso, que el remodelado coronario en la EVI comienza antes, en el primer año post TC, y que comienza con un engrosamiento de la íntima que ya está presente hasta en el 80% de los casos en el primer año¹⁸⁻²². Además, esta técnica permite una mayor penetración en toda la pared coronaria, no tiene artefactos de sombra por inadecuado lavado de sangre y existen herramientas informáticas especiales que permiten una caracterización tisular aproximada a la histología fundamentalmente diseñados para la mejor definición de la placa aterosclerótica²³.

Sin embargo, a pesar del demostrado valor añadido del IVUS, ésta técnica no ha sido adoptada de rutina en el estudio de la EVI debido a varias limitaciones. En primer lugar, porque su resolución no permite diferenciar en muchas ocasiones entre EVI y enfermedad aterosclerótica del donante y el engrosamiento intimal valorado por IVUS a nivel epicárdico proximal no siempre se correlacionó con la presencia de EVI a nivel histológico en pequeños vasos. Además, el tamaño actual de los catéteres de IVUS limita su uso a segmentos proximales de arterias epicárdicas en población adulta. La tasa de complicaciones relacionadas con el empleo de IVUS coronario se ha descrito entorno al 1,6%. Finalmente, el coste elevado de la técnica y la no generalizada experiencia entre los cardiólogos hemodinamistas limitan su uso generalizado en los pacientes trasplantados y su uso actualmente no se recomienda de manera generalizada.

La gran resolución micrométrica de la OCT, su menor perfil y su mejor navegabilidad en vasos de pequeño tamaño, con una capacidad de penetración suficiente para valorar el grosor completo de la pared vascular en EVI, hacen de la OCT una herramienta muy útil que ya ha demostrado un valor diagnóstico añadido en la EVI de adultos^{24,25}.

Aunque la coronariografía sigue siendo el método habitualmente empleado en la mayoría de los hospitales con programa de TC para el diagnóstico y seguimiento de la EVI, en ocasiones muestra una sensibilidad limitada cuando se compara con el “patrón oro” de la histología y sobre todo en estadios iniciales de la EVI. Hay que tener en cuenta que la coronariografía no es más que un luminograma de la arteria coronaria, y que por ello no permite evaluar los cambios que suceden en la pared del vaso. La distribución difusa, concéntrica, longitudinal y habitualmente sin calcio de la EVI es más difícil de reconocer que las lesiones focales, excéntricas y calcificadas de la enfermedad aterosclerótica (**Figura 6**).

Muchas clasificaciones angiográficas de la EVI han surgido hasta la fecha. La primera de ellas, de Gao y cols.²⁶, intentó estandarizar la descripción angiográfica de la EVI, pero no demostró importancia pronóstica en términos de supervivencia del paciente o del injerto o necesidad de retrasplante. Posteriormente, las nuevas recomendaciones de la sociedad internacional de trasplante cardiaco y pulmonar (ISHLT por sus siglas en inglés) de 2010, recogen otra clasificación en base a la severidad de la estenosis y la cantidad y la importancia de vasos afectados²⁷ (Tabla 2).

CLASSIFI- CATION	SEVERITY	DEFINITION
ISHLT CAV ₀	Not significant	No detectable angiographic lesions
ISHLT CAV ₁	Mild	Angiographic LM <50%, or primary vessel with maximum lesion of <70%, or any branch stenosis of <70% (including diffuse narrowing) without allograft dysfunction
ISHLT CAV ₂	Moderate	Angiographic LM ≥50%; a single primary vessel ≥70%, or isolated branch stenosis of ≥70% in branches of 2 systems, without allograft dysfunction
ISHLT CAV ₃	Severe	Angiographic LM ≥50%; or 2 or more primary vessels ≥70% stenosis, or isolated branch stenosis of ≥70% in all 2 systems; or ISHLT CAV1 or CAV2 with allograft dysfunction (defined as LVEF ≤45%, usually in the presence of regional wall motion abnormalities) or evidence of significant restrictive physiology

Tabla 2. Clasificación angiográfica de la EVI propuesta por el ISHLT

1.4. Enfermedad Vascular del Injerto en Población Pediátrica

Las causas del TC en población infantil son muy diferentes respecto a las de los adultos, siendo las miocardiopatías y las cardiopatías congénitas las más comunes. La EVI también es una causa principal de pérdida del injerto y mortalidad entre los pacientes pediátricos, siendo más importante que las infecciones o el rechazo ya desde el tercer año postrasplante^{8,28}. Aproximadamente un tercio de los pacientes trasplantados en edad pediátrica desarrollan EVI a los 10 años postrasplante cuando se basa el diagnóstico en criterios angiográficos. Los factores de riesgo relacionados son poco conocidos en esta población, siendo la edad del donante y el rechazo agudo a lo largo del primer año algunos de los identificados hasta el momento^{29,30}. Estudios observacionales recientes han

identificado una incidencia de EVI al año, 5 años y 15 años desde el TC del 13%, 25% y 54% respectivamente, con una supervivencia media del injerto significativamente menor entre los que desarrollaron EVI³⁰. Las grandes series recogidas por el ISHLT demuestran que la EVI es más probable entre los trasplantados pediátricos de mayor edad, pero que el pronóstico de supervivencia tras su aparición es peor entre los lactantes y pacientes pediátricos más pequeños (Figura 8).

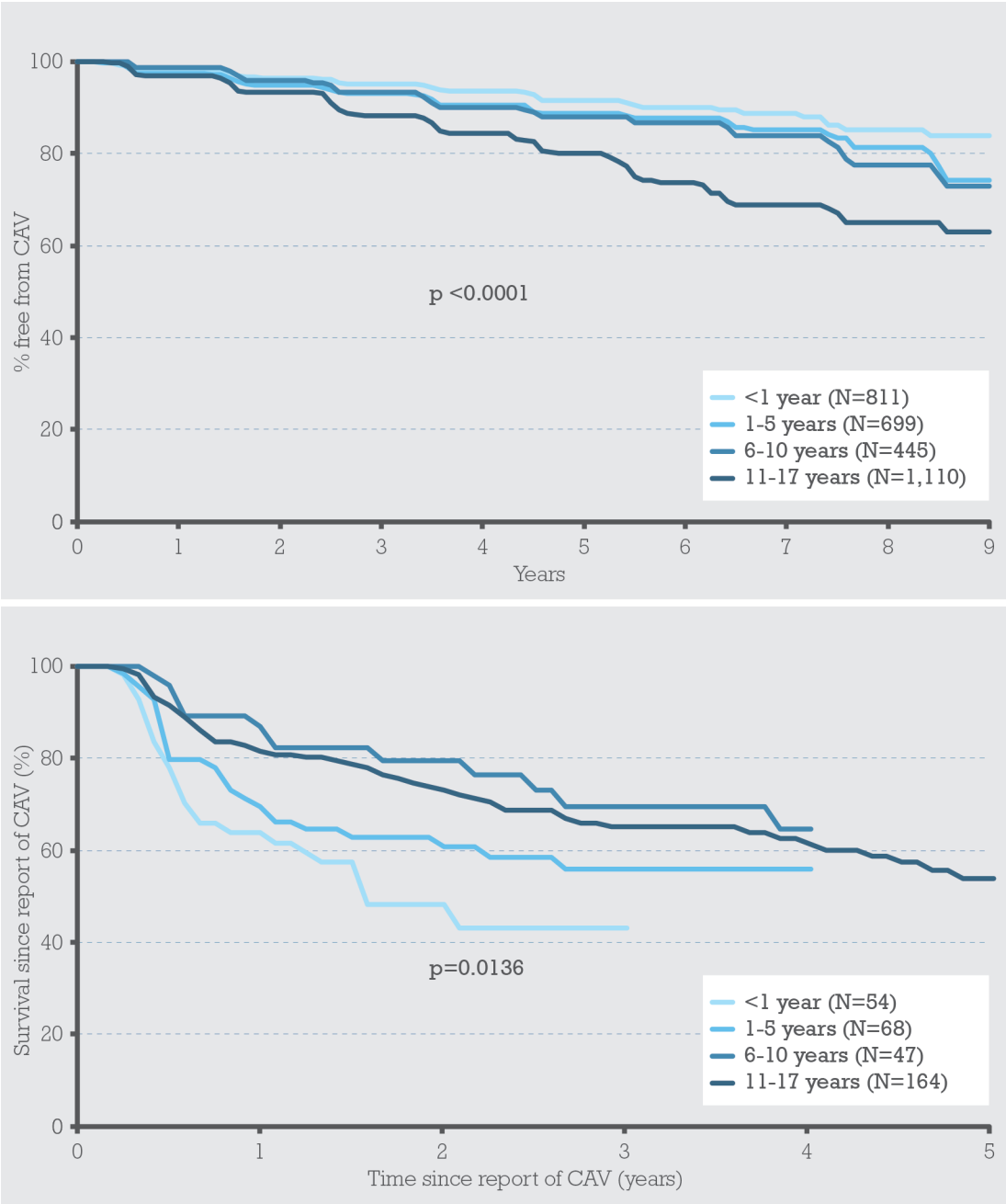


Figura 8. Tiempo de evolución desde el TC hasta la aparición de EVI en función del grupo de edad y mortalidad en el seguimiento desde el diagnóstico de EVI en función del grupo de edad. JHLT 2015.

Actualmente no existen recomendaciones acerca del empleo de las técnicas de diagnóstico intracoronario en población pediátrica. La llegada de nuevos fármacos como los inhibidores de señales de proliferación del tipo m-TOR inhibidores podría traducirse en beneficios clínicos si el diagnóstico de la EVI pudiera adelantarse a los cambios angiográficos también en población pediátrica e incluso modificar las indicaciones de trasplante.

Nuestra Experiencia Previa

En el Hospital Universitario la Paz (HULP) disponemos de un programa de trasplante cardíaco desde 1995. Se han realizado 62 trasplantes y la EVI es también en nuestra experiencia, una realidad frecuente en población pediátrica, incluso desde etapas precoces tras el trasplante.

Con carácter previo a la realización del presente trabajo de tesis y para conocer la magnitud del problema de la EVI en nuestro medio, llevamos a cabo una revisión de los pacientes trasplantados hasta diciembre de 2013, que han desarrollado en su seguimiento EVI. Las variables evaluadas fueron: edad al momento del TC; indicación del TC; tiempo de seguimiento hasta el diagnóstico de EVI, indicando el tratamiento médico anti-rechazo previo y posterior al diagnóstico de EVI; clínica asociada a la EVI; grado y extensión de EVI; PCR de herpesvirus al diagnóstico de EVI; NT-proBNP al diagnóstico de EVI y presencia, grado y momento de aparición de rechazo celular. Además, se recogieron algunos datos clínicos del último seguimiento de los pacientes: clase funcional, NT-proBNP, y evolución angiográfica de la EVI, así como complicaciones relacionadas con la medicación anti-rechazo aparecidas durante el seguimiento.

La función del injerto se valoró con los datos del último ecocardiograma previo al diagnóstico de EVI y del último seguimiento: fracción de acortamiento (FA); diámetro telediastólico del VI (DtdVI), diámetro telesistólico del VI (DtsVI) y grosor del septo interventricular en telediástole (SIVtd) expresados como “z-score”.

Por último, en los pacientes que recibían everolimus como parte del tratamiento inmunosupresor, se correlacionó la última dosis conocida indexada por superficie corporal, con los niveles plasmáticos asociados a dicha dosis, para intentar identificar una relación dosis-niveles plasmáticos.

El número de pacientes donde apareció EVI fue de 14 (8 varones) de los 52 trasplantados hasta diciembre de 2013 (27%). La media de edad al TC fue de $8,0 \pm 6,4$ años. Las indicaciones de TC fueron: miocardiopatía dilatada, 6 casos (43%); cardiopatías congénitas, 5 casos (36%); miocardiopatía restrictiva, 2 casos (14%); miocardiopatía hipertrófica, 1 caso (7%). El tiempo medio desde el TC hasta el diagnóstico de EVI fue de $2,3 \pm 2,3$ años, con rango entre 0,2 y 7,0 años. El diagnóstico de EVI fue angiográfico en 13 pacientes, y en 1 paciente se diagnosticó mediante tomografía de coherencia óptica intracoronaria, sin existir en dicho paciente enfermedad angiográfica significativa. El número de arterias afectas se recoge en la **tabla 3**. El resto de variables recogidas al diagnóstico de

ECOCARDIOGRAMA	Al diagnóstico de EVI	Seguimiento	p
FA (%) (media ± DT)	33,96 ± 7,4	37,88 ± 9,2	0,294
DtdVI (z score) (media ± DT)	-1,26 ± 0,8	-0,95 ± 0,8	0,012
DtsVI (z score) (media ± DT)	-0,86 ± 0,9	-0,39 ± 1,5	0,356
SIVtd (z score) (media ± DT)	0,80 ± 1,3	0,78 ± 1,7	0,888
NT-proBNP	Al diagnóstico de EVI	Seguimiento	p
NT-proBNP (UI/l) (mediana [RIC])	116 [88-2550]	257 [106-1654]	0,942
PCR DE HERPESVIRUS	Al diagnóstico de EVI		
CMV + (número de pacientes, %)	3 (21%)		
VEB + (número de pacientes, %)	4 (29%)		
VHH-6 + (número de pacientes, %)	0		
CORONARIAS AFECTADAS	Al diagnóstico de EVI		
Descendente anterior (n, %)	12 (86%)		
Circunfleja (n, %)	10 (71%)		
Coronaria derecha (n, %)	3 (21%)		
Afectación multivaso (n, %)	10 (71%)		
Afectación Stanford A (n, %)	4 (16%)		
Afectación Stanford B (n, %)	6 (24%)		
Afectación Stanford C (n, %)	15 (60%)		
EVEROLIMUS (n = 9)	Última dosis		
Dosis diaria (mg/día) (media ± DT)	2,76 ± 1,3		
Dosis indexada (mg/día·m²) (media ± DT)	2,07 ± 1,1		
Niveles plasmáticos (ng/dl) (media ± DT)	5,96 ± 2,4		
Niveles / dosis indexada (media ± DT)	3,88 ± 3,0		

Tabla 3. Resumen de los hallazgos en pacientes con EVI en el programa de TC infantil en HULP hasta 2013.

EVI se recogen en la **tabla 3**. Todos los pacientes se encontraron en clase funcional I al diagnóstico de EVI.

En el seguimiento, tan sólo un paciente presentó clínica asociada a la EVI en forma de síndrome coronario agudo con insuficiencia cardíaca, y recibió tratamiento mediante angioplastia (stents en descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha). Del resto de pacientes, sólo 1 recibió tratamiento mediante angioplastia, con implante de stent en una estenosis focal en la arteria descendente anterior. Todos los pacientes salvo uno sobreviven hasta la fecha actual, y se encontraban en la última revisión en clase funcional I. Trece pacientes se han sometido a coronariografías de control: en 8 pacientes (62%) la EVI permaneció estable; en 2 pacientes (15%) empeoró, y en 3 pacientes (23%) mejoró (2 de los cuales son los pacientes que se sometieron a angioplastia y que fue el motivo de la mejoría angiográfica observada).

Los datos del último control ecocardiográfico de los pacientes se recogen en la **tabla 3**. El DtdVI aumentó a lo largo del seguimiento y no existieron cambios significativos en el resto de variables.

En cuanto a la aparición de otras complicaciones a lo largo del seguimiento, 1 paciente desarrolló estenosis de vena cava superior que fue tratada mediante implante de stent, y 2 pacientes presentaron taquicardias supraventriculares sintomáticas (flutter auricular y taquicardia auricular), que requirieron tratamiento antiarrítmico.

Nueve pacientes (64%) presentaron rechazo celular (4 casos 1R, 3 casos 2R, 2 casos 3R), con un tiempo de seguimiento desde el TC medio de $1,6 \pm 2,2$ años. De estos 9 pacientes, en 7 de ellos el diagnóstico de rechazo celular antecedió al de EVI, con tiempo medio desde la aparición de rechazo celular hasta el diagnóstico de EVI de $1,3 \pm 1,5$ años; en 1 paciente el diagnóstico de ambos fue simultáneo; en el otro paciente la EVI apareció 2,6 años antes que el rechazo celular.

El tratamiento inmunosupresor previo al diagnóstico de EVI fue similar entre los pacientes; tras el diagnóstico de EVI se realizó cambio de micofenolato por everolimus en 10 pacientes (71%; en uno de ellos se suspendió everolimus por intolerancia digestiva, volviendo a tratamiento con micofenolato), en 3 no se realizaron cambios (21%), y en 1

paciente se añadió everolimus a la combinación tacrolimus + micofenolato (posteriormente se suspendió el micofenolato). En cuanto a las complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor, 1 paciente desarrolló un síndrome linfoproliferativo tipo I, en relación con la positivización del virus de Epstein Barr en sangre por PCR. Al final del seguimiento, 10 pacientes recibían tratamiento con everolimus, de los cuales en 9 hubo datos disponibles sobre dosificación y niveles. No hubo correlación significativa entre los niveles plasmáticos de everolimus y la dosis de fármaco sin indexar (r de Pearson 0,33, $p = 0,37$) o indexada por superficie corporal (r de Pearson 0,17, $p = 0,67$), con relación niveles/dosis indexada muy variables (rango: 1,42-10,62).

El protocolo de seguimiento tras el TC en nuestro centro contemplaba la coronariografía como método de cribado de la EVI, pero siendo un problema de gran prevalencia y clínicamente silente a tenor de lo expuesto previamente y sin datos ecográficos que permitan sospecharlo de manera precoz en niños, se plantea incorporar la valoración de la EVI con OCT al mismo desde enero 2014 en función de los resultados del presente trabajo de tesis.

2.

OBJETIVOS

Principal

Describir la utilidad como técnica diagnóstica de la OCT en EVI en población pediátrica.

Secundarios

1. Identificar nuevos factores de riesgo relacionados con la EVI pediátrica.
2. Describir los cambios estructurales a nivel coronario, distribución y características morfológicas de la EVI en población pediátrica donde los cambios ateroscleróticos típicos coexistentes o asociados a la EVI no son esperados.
3. Identificar parámetros morfométricos por OCT diferentes del valor I/M que puedan ayudar a cuantificar la extensión y severidad con fines de seguimiento de la EVI por OCT.
4. Describir el impacto clínico en términos de manejo o modificación del tratamiento inmunosupresor de los pacientes con EVI en función de los hallazgos con OCT.
5. Evaluar la factibilidad y la seguridad desde un punto de vista técnico de la OCT coronaria en pacientes pediátricos.

3.

MATERIAL Y MÉTODOS

La importancia de la EVI en la cohorte de pacientes trasplantados en edad infantil de nuestro centro no había sido valorada con fines analíticos recientemente. Además, dado que la técnica de OCT es relativamente reciente y su uso en población pediátrica no está estandarizado, con independencia de las indicaciones, la presente tesis recoge diferentes enfoques analíticos y descriptivos de la técnica y sus hallazgos que se han desarrollado a lo largo de los años 2014-2018:

1. Trabajo analítico observacional para describir la importancia de la EVI en el programa de TC infantil en HULP (**Ver introducción: 1.4**).
2. Desarrollo de un protocolo de coronariografía (accesos, proyecciones, contraste, complicaciones, medicación asociada) en población pediátrica para seguimiento angiográfico de la EVI recogido en el **Anexo 1**.
3. Estudio comparativo de la capacidad diagnóstica de la angiografía vs OCT en EVI en población pediátrica. Recopilación de datos retrospectiva de los pacientes trasplantados previamente y prospectiva de los trasplantes que se realizaron a partir de enero 2014 según protocolo de TC.
4. Estudio observacional para indentificar nuevos factores asociados a la aparición de los hallazgos de OCT que definimos como nuevos criterios para el diagnóstico de EVI.
5. Con motivo de la realización de la presente tesis nuestro centro se ha integrado participativamente en el primer y mayor registro internacional de procedimientos de OCT en población infantil cuyos resultados preliminares de recogen en **Apartado 8 y Anexo 2**.

Los pacientes candidatos a estudio de OCT coronaria se ajustaron a lo establecido en el protocolo de TC de nuestro centro. Las coronariografías se realizarán según las especificaciones procedimentales recogidas en el **Anexo 1**.

Todos los procedimientos de OCT fueron realizados por hemodinamistas experimentados. Se solicitó consentimiento informado de forma escrita indicando los beneficios y posibles complicaciones de la técnica a los padres o tutores legales de los pacientes cumpliendo con la declaración de Helsinki.

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes de más de 25 kg trasplantados cardiacos en nuestro centro, en los que se había indicado una coronariografía entre diciembre de 2013 y octubre de 2017. Dichas coronariografías se realizaron como parte de nuestro protocolo de seguimiento postrasplante de modo que no se realizaron pro-

cedimientos añadidos a los previstos con independencia del presente trabajo. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se obtuvieron de su historia clínica. Pudieron realizarse estudios de OCT coronaria por otros motivos en pacientes de nuestro servicio pero no serán objeto del presente estudio.

Se registraron todos los eventos hemodinámicos y arrítmicos que surgieron durante el procedimiento. Los pacientes fueron monitorizados de la manera habitual en los cateterismos infantiles con electrocardiograma, presión arterial y saturación de oxígeno por pulsioximetría. El volumen de contraste empleado y la dosis recibida quedaron registrados en los protocolos e historia dosimétrica.

Los estudios de OCT coronaria se realizaron en la arteria DA como norma general y como criterio de mínimos, puesto que con independencia de la dominancia coronaria, ésta es la que aporta irrigación a la mayor parte del miocardio. Además existe abundante evidencia científica acerca del papel pronóstico adverso que implican las lesiones angiográficamente significativas en la DA proximal en el contexto de la cardiopatía isquémica del adulto. Por otro lado, salvo excepciones anatómicas, la DA es la arteria coronaria más fácilmente accesible desde el ostium izquierdo, factor que hay que tener en cuenta cuando se realizan procedimientos invasivos a cualquier nivel en pacientes pediátricos. No obstante, cuando se identificaron lesiones angiográficas a otro nivel, se realizó estudio de OCT en la arteria correspondiente.

Los cateterismos coronarios se realizaron mediante acceso arterial femoral bajo heparinización a dosis de 100 ud/kg de heparina no fraccionada. En todos los pacientes se realizó coronariografía selectiva derecha e izquierda, previa administración de nitroglicerina intracoronaria (0,003mg/kg). Para la coronariografía izquierda y derecha se utilizaron catéteres *Judkins left – right* respectivamente de 4 o 5 Fr de diámetro según protocolo de coronariografía (**Anexo 1**).

Posteriormente se realizó OCT (Ilumien System, LightLabs, St Jude Medical. Westford, EE.UU) de forma programada en la arteria descendente anterior (DA) en todos los pacientes salvo imposibilidad técnica, y además en otros vasos donde se encontraron lesiones angiográficas (**Figura 9**). Para el estudio de OCT se utilizaron catéteres guía Judkins de 5 o 6 Fr de diámetro. En todos los pacientes se utilizó una guía de soporte intermedio de 0.014” (Abbott Laboratories, Abbott Park, EE.UU), que se avanzó a través del catéter

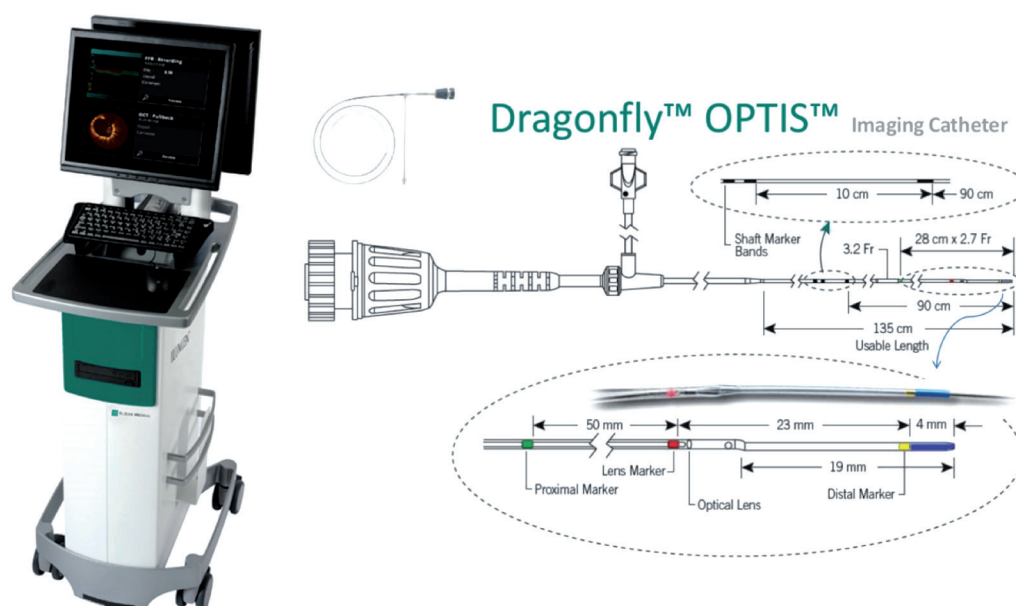


Figura 9. Consola y catéter de OCT.

guía hasta alcanzar una posición adecuada en el segmento distal de la arteria coronaria objetivo. Para los estudios de OCT, el modelo de microcatéter empleado en todos los pacientes fue *Dragonfly Duo OCT imaging* (St Jude Medical. Westford, EE.UU.) (**Figura 9**) sobre la guía, obteniéndose secuencias de 52mm de la arteria mediante *pull back* automático. En algunos pacientes de menor peso la extensión del vaso estudiado fue menor pero suficiente para el estudio cuantitativo. Para el lavado de la arteria durante la obtención de imágenes de OCT se utilizó contraste isoosmolar Visipaque®, mediante inyecciones automáticas con bomba de 3-4 ml en 1-2 segundos en CD y 4-5ml en 1-2 segundos en DA. El procedimiento se repitió hasta obtener imágenes de calidad suficiente para su análisis.

Posteriormente, un observador experimentado realizó las medidas en sección transversal del área luminal, área intimal y de la capa media en un mínimo de 25 secciones a lo largo de 35mm de longitud del vaso estudiado usando planimetría digital, siempre incluyendo los segmentos con lesiones angiográficas cuando las hubiese (**Figura 10**). Se excluyeron los *frames* que presentaban artefactos o ramas laterales incluidas que comprometían >25% de la imagen.

En todos los casos, se realizó un análisis de las imágenes de OCT describiendo la presencia de trombos, grosor (espesor) intimal máximo, alteraciones de la estructura trilaminar, calcificación y neovascularización. Con las medidas obtenidas se calculó el cociente del área íntima/media (I/M) que se definió como anormal cuando fue >1 (OCT+) (**Figuras 11 y 12**).

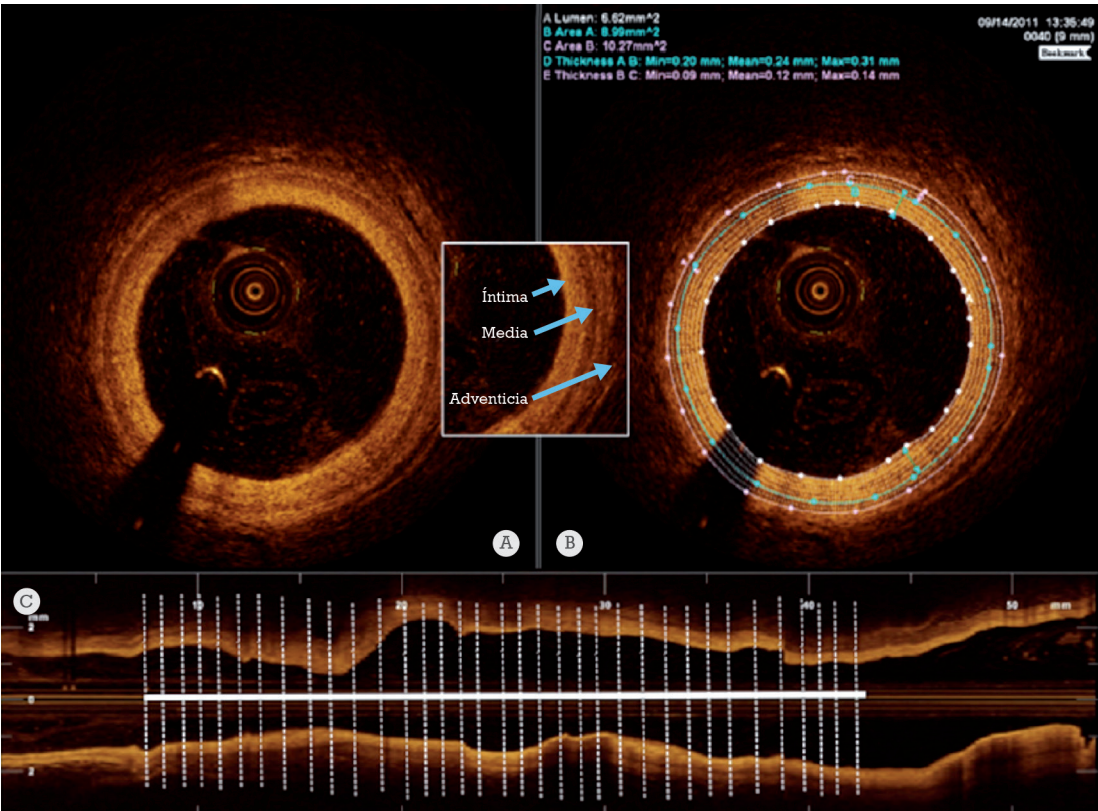
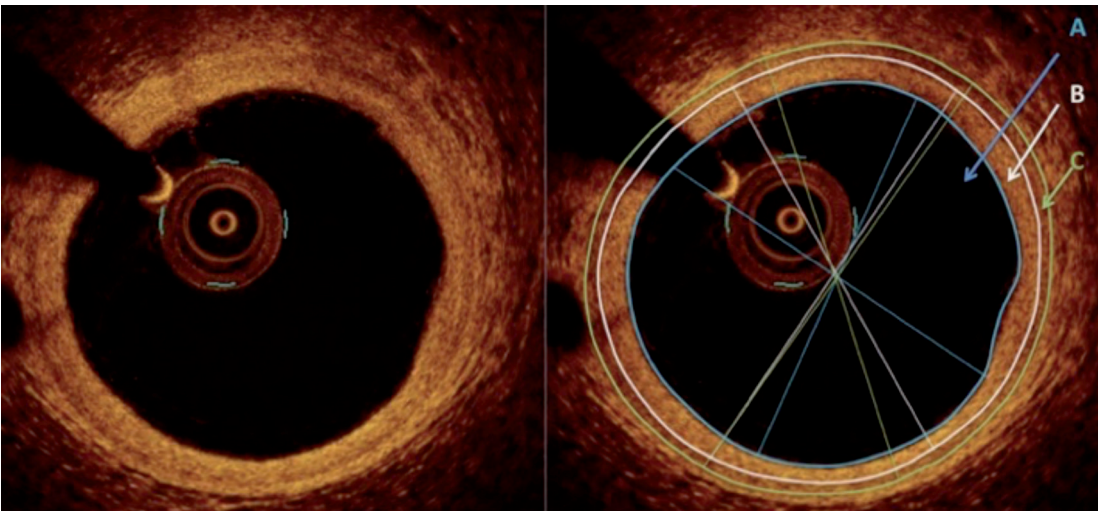


Figura 10. Análisis segmentario con planimetría digital en segmentos de 35mm divididos en secciones de 1mm para valorar cuantitativamente el engrosamiento intimal en pacientes con EVI.



Figuras 11 y 12. Sección transversal coronaria mediante OCT con medidas del área luminal (A), área intimal (B-A) y área de la capa media (C-B). Obsérvese el crecimiento intimal patológico compatible con diagnóstico de EVI.

En nuestra propia experiencia preliminar, uno de los primeros cambios que pudimos observar en la pared coronaria de los pacientes trasplantados fue la pérdida de diferencia-

ción trilaminar de pared, de modo que cuando la lámina elástica interna desaparece o no puede identificarse resulta imposible diferenciar el límite entre la capa íntima y la media. Por ello, planteamos analizar un nuevo parámetro que pudiera seguir siendo medible aún cuando en alguno de los cortes analizados no fuera posible una adecuada definición de la íntima y la media por la pérdida de la estructura trilaminar. Así, se realizaría una medida del área diferenciable de la pared del vaso salvo la adventicia y de su área luminal, de donde deriva la relación I/L, siendo I en estos casos el área sumatorio de la capa íntima + media, con el fin de cuantificar la pérdida de área luminal a expensas del engrosamiento parietal total asumiendo que el grosor de la capa media no varía (**Figuras 11 y 12**).

La relación I/L también ha sido empleada previamente como indicador de engrosamiento intimal patológico en función del detrimento de la luz del vaso que implica el engrosamiento de la íntima en pacientes con enfermedad de Kawasaki¹². No existen datos acerca de este valor relativo en población pediátrica. Así, en el caso de existir una correlación suficiente, de la relación encontrada entre I/M e I/L se podría establecer un punto de corte con suficiente discriminación diagnóstica que pudiera sustituir a la relación I/M cuando no fuera posible diferenciar íntima y media por OCT.

Para el análisis cualitativo se tuvieron en cuenta las recomendaciones del consenso para la interpretación de imágenes de OCT³¹. El estudio se completó con la toma de muestras para biopsia cardíaca en todos los casos, siguiendo el protocolo habitual de nuestro Centro. Se realizó estudio anatomopatológico en busca de datos de rechazo agudo celular y de tinciones específicas para depósitos de C4d como marcador de rechazo agudo humoral.

Análisis Estadístico

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa IBM SPSS versión 20. Se consideran diferencias estadísticamente significativas aquellas que presentan una probabilidad de error menor del 5% ($p < 0.05$).

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje.

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizó principalmente mediante pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*. El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates. La correlación entre variables cuantitativas continuas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Para evaluar globalmente la capacidad discriminante de las variables cuantitativas para predecir un evento dicotómico se utilizó el área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza al 95%.

4.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 17 pacientes, de los cuales 9 (52,9%) eran mujeres. En la **tabla 4** se presentan los datos demográficos, clínicos y clasificación angiográfica del grado de EVI según consenso de la ISHLT¹². La media de edad en el momento del estudio fue $15 \pm 4,4$ años. El peso medio fue 50 ± 16 kg y la superficie corporal de $1,48 \pm 0,29$ m². El tiempo medio desde el TC hasta el estudio con OCT fue $4,25 \pm 2,68$ años, siendo el periodo más corto de 116 días y el más largo 9,8 años. Los resultados de las medidas analizadas en el estudio de OCT se recogen en la **tabla 5**.

La coronariografía fue normal en 15 pacientes (88%). De los 2 pacientes en los que se detectó patología coronaria por angiografía, el estudio por OCT fue normal en uno de ellos. Se realizó OCT en la arteria DA en 16 de los 17 pacientes estudiados. La arteria circunfleja fue valorada en 7 de los 17. La OCT demostró crecimiento intimal (I/M >1) compatible con EVI (OCT+) en 8 pacientes (47%), 7 de los cuales no tenían lesiones angiográficas (**Figura 13**). De estos pacientes, 4 fueron mujeres, el más joven tenía 10 años y el mayor 25. Todos los pacientes con OCT+ presentaban engrosamiento intimal, difuso en 3 casos y segmentario en 5, incluyendo segmentos proximales de la DA (**Figura 14**).

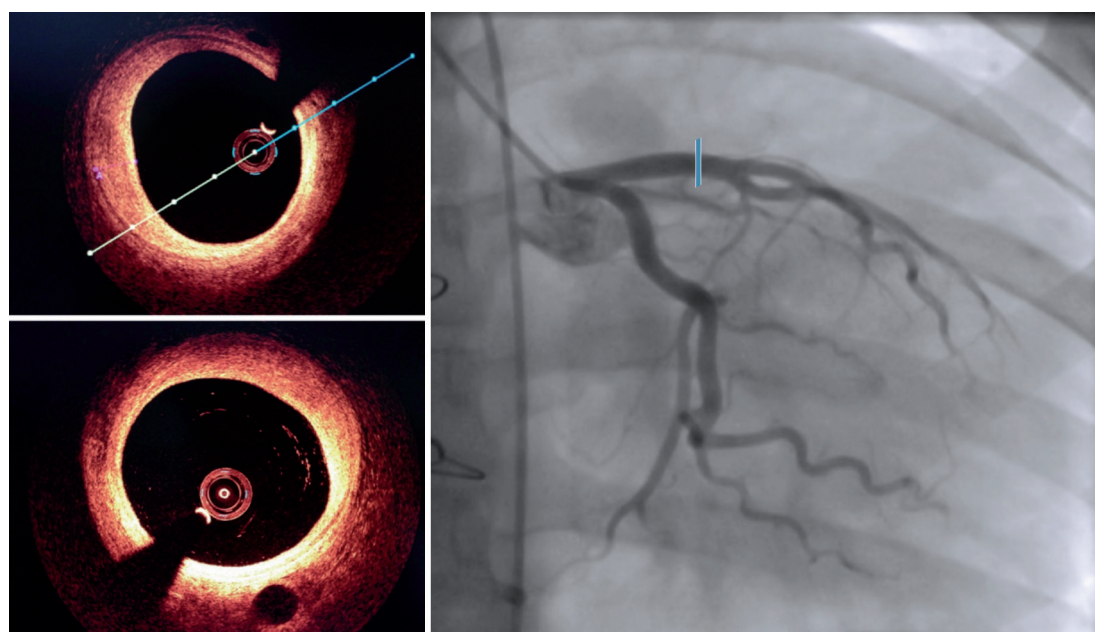


Figura 13. Marcado engrosamiento intimal compatible con EVI en segmentos proximales de DA que se corresponden con una imagen angiográfica normal.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
EDAD (AÑOS)	11	13	10	19	11	20	25	8	14	14	15	16	19	10	16	15	19
PESO (KG)	31	52	25	61	37	75	44	31	60	49	70	72	50	29	50	72	50
ALTURA (CM)	132	156	134	174	146	170	171	130	164	162	163	158	152	138	182	174	167
SEXO	H	H	H	M	M	H	M	H	M	H	M	M	M	M	H	H	M
MOTIVO TC	CC	MD	MD	MR	MD	MH	CC	CC	CC	MD	MR	MA	CC	CC	MD	MH	CC
TIEMPO DE TC (DÍAS)	161	2578	956	2094	448	1339	2162	1837	1727	3582	2198	1729	1029	1368	3090	519	344
TRATA- MIENTO	TCL, MF	TCL, EVL	TCL, EVL	TCL, EVL	TCL, MF	TCL, EVL, MF	TCL, MF	TCL, EVL	TCL, EVL	TCL, MF	TCL, MF	TCL, MF	TCL, EVL	TCL, MF	TCL, EVL	TCL, MF	TCL, MF
ANGIO*	NO	NO	CAV1	NO	NO	NO	NO	CAV1	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
RECHAZO CELULAR	0	1R	1R	1R	1R	1R	0	2R	1R	0	0	3R	0	0	0	0	0
RECHAZO HUMORAL	No	No	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No

H: hombre; M: Mujer; TC: trasplante cardiaco; CC: Cardiopatía Congénita; MD: Miocardiopatía Dilatada; MH: Miocardiopatía Hipertrófica; MR: Miocardiopatía Restrictiva; MA: Miocarditis Aguda; *Grado angiográfico de EVI en coronariografía¹²; TCL: Tacrolimus; EVL: Everolimus; MF: Micofenolato.

Tabla 4. Resumen de aspectos clínicos y factores asociados a EVI.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
CORONARIA EVALUADA	CD, CX	DA, CD	DA, CD	DA, CX	DA, CX	DA, CX	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA, CX	DA, CX	DA, CX	DA
HALLAZGOS OCT	No	No	HI	No	No	HI	HI	No	No	No	HI	HI	No	HI	HI	HI	No
AL MÍNIMA	3,84	4,96	2,15	3,3	2,41	4,75	2,23	3,88	4,9	4,5	2,83	1,1	2,93	1,74	6,02	6,87	4,85
AL MEDIA	4,85	6,7	4	4,19	3,57	7,9	2,23	4,3	5,4	9,68	5,1	3,1	3,09	2,65	6,13	6,91	4,96
I/M MÁX	0,57	0,63	3,3	0,61	1	1,54	1,25	0,84	0,9	0,9	2,17	1,67	1,05	2,1	2	1,91	1,3
I/M MEDIA	0,45	0,51	2,7	0,68	0,83	1,3	1,2	0,82	0,85	0,85	1,64	1,2	0,88	1,55	1,74	1,75	0,86
I/L MÁX	0,1	0,08	1,16	0,1	0,1	0,52	0,18	0,1	0,1	0,1	0,4	0,4	0,26	1,01	0,43	0,38	0,17
I/L MEDIA	0,1	0,07	0,75	0,1	0,095	0,3	0,18	0,095	0,095	0,09	0,26	0,21	0,24	0,7	0,34	0,35	0,14

AL: Área luminal; CD: Coronaria derecha; CX: Circunfleja; DA: Descendente anterior; HI: hiperplasia intimal; I/M: íntima/Media; I/L: Íntima/lumen; OCT: tomografía de coherencia óptica.

Tabla 5. Resumen cuantitativo de los hallazgos por OCT.

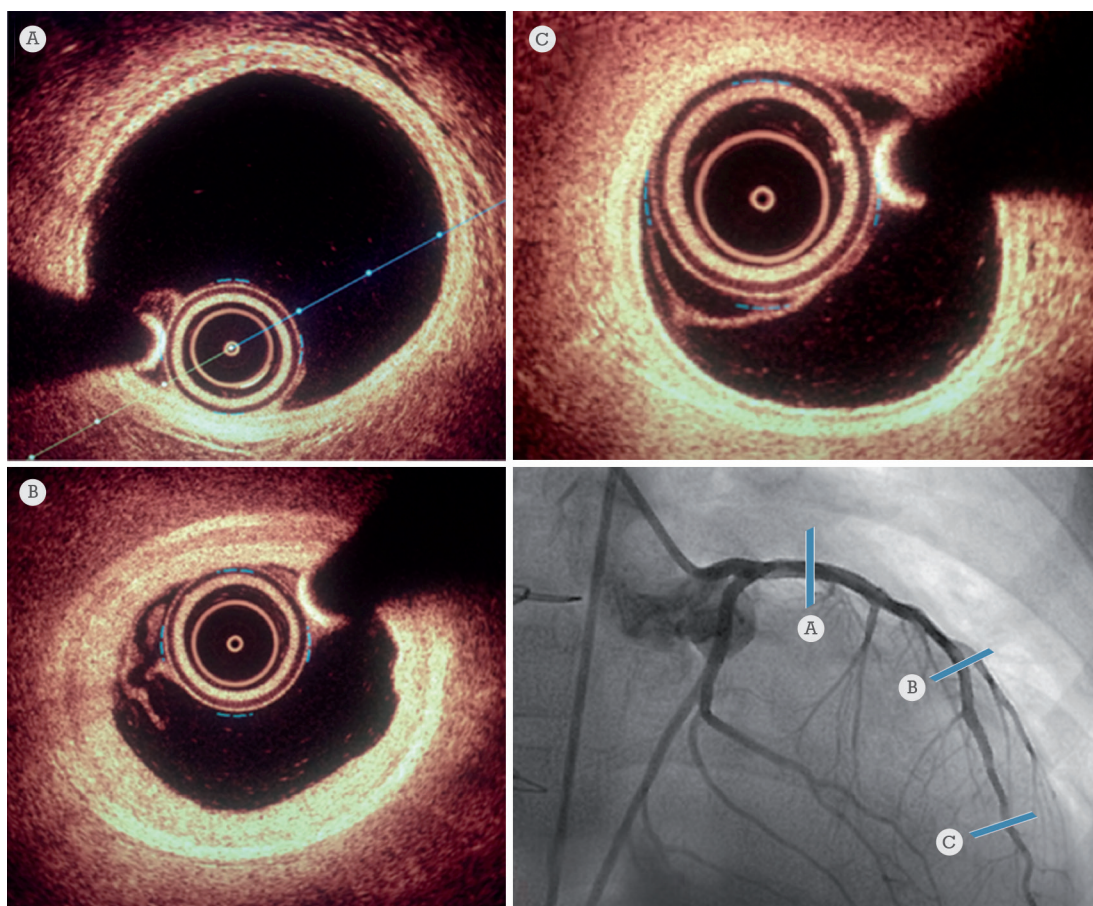


Figura 14. Distribución segmentaria de la EVI valorada por OCT donde se observan segmentos distales sanos, medios con marcado engrosamiento intimal y proximales de nuevo sanos en un paciente con coronariografía normal.

Especialmente llamativo fue el caso de un paciente que se había tratado previamente por EVI con implante de stent liberador de everolimus (caso 6) y que presentaba de nuevo crecimiento intimal intrastent, que se consideró como neoenfermedad vascular del injerto (**Figura 15**). No se encontraron otras alteraciones vasculares en la OCT sugerentes de arteriosclerosis coronaria.

Entre los 8 pacientes con EVI (OCT+), la relación I/M media y máxima fue $1,64 \pm 0,48$ y $1,99 \pm 0,61$, respectivamente, frente a $0,74 \pm 0,16$ y $0,86 \pm 0,23$ de los 9 pacientes sin EVI (OCT-) ($p = 0,001$ y $0,001$), respectivamente. La relación I/L media y máxima entre los pacientes con EVI (OCT+) fue $0,39 \pm 0,22$ y $0,56 \pm 0,34$, respectivamente, frente a $0,11 \pm 0,05$ y $0,12 \pm 0,06$ de los pacientes sin EVI (OCT-) ($p = 0,001$ y $0,001$ respectivamente). Se encontró una excelente correlación entre I/M máxima e I/L máxima ($r = 0,89$, $p < 0,001$), y entre los valores medios de I/M e I/L ($r = 0,85$, $p < 0,001$) (**Figuras 16 y 17**).

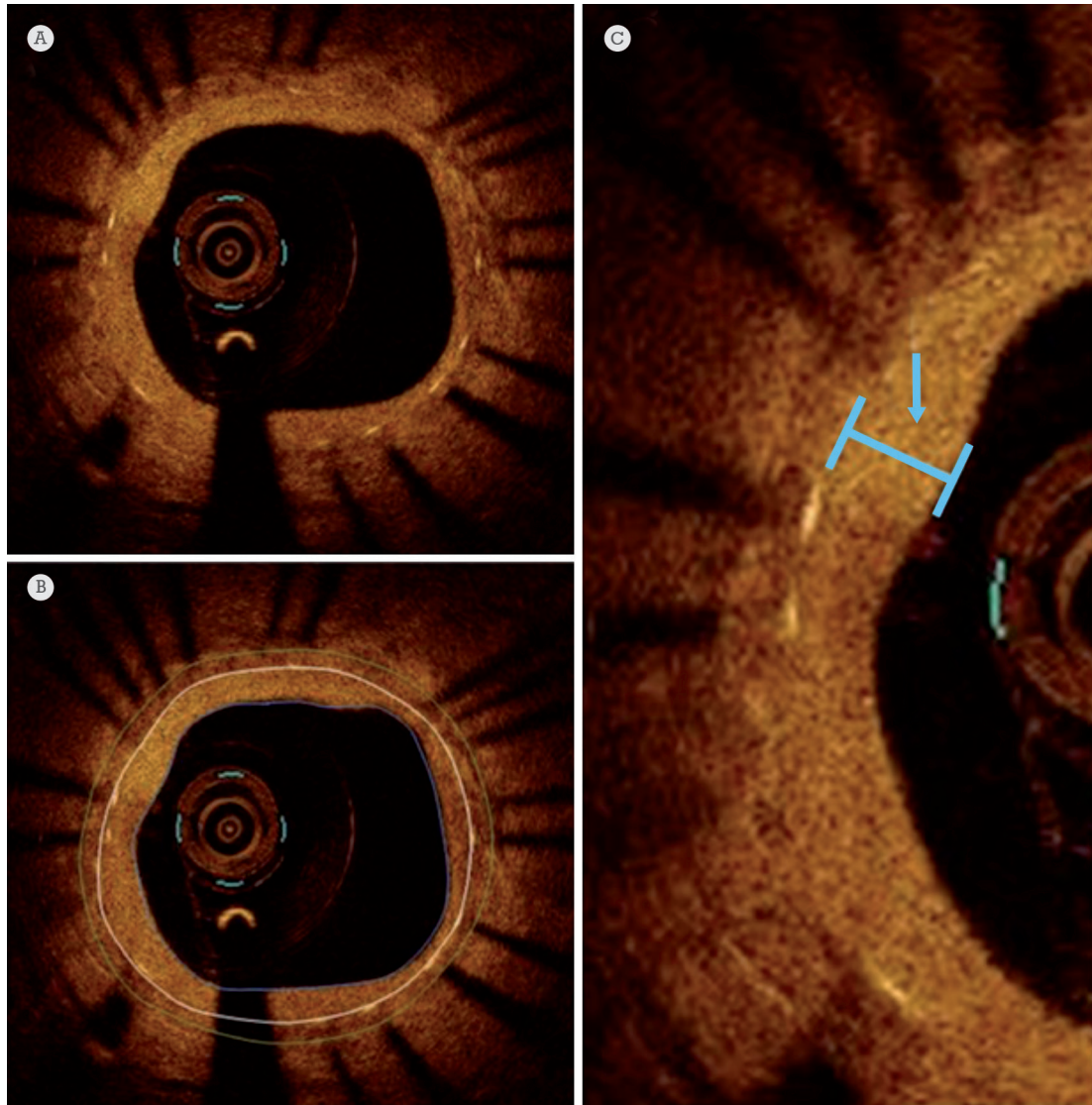


Figura 15. Paciente (caso 6) con hiperplasia intimal difusa intrastent (A) secundaria a EVI. Presenta un crecimiento intimal mayor de lo esperado en una endotelización normal del stent (B), con un grosor intimal máximo de $490\mu\text{m}$ (C).

Sin embargo, no se encontró relación entre los valores de I/M máxima o media y el área luminal ($p = 0,088$). No hubo diferencias significativas en la edad, sexo, peso o tiempo desde el TC entre pacientes con EVI o sin ella.

La biopsia mostró ausencia de rechazo agudo celular en 8 pacientes (47%), rechazo celular grado 1R en 6 (35%), 2R en 2 (12%) y 3R en 1 (6%), sin que existiera relación estadísticamente significativa entre el grado de rechazo celular y los parámetros de OCT. De los 8 pacientes con evidencia de EVI (OCT+), 4 (50%) pacientes presentaron datos de rechazo agudo humoral (depósitos de C4d), siendo significativamente mayor la I/M media de pacientes con depósitos de C4d ($1,58 \pm 0,68$) respecto a los pacientes que no

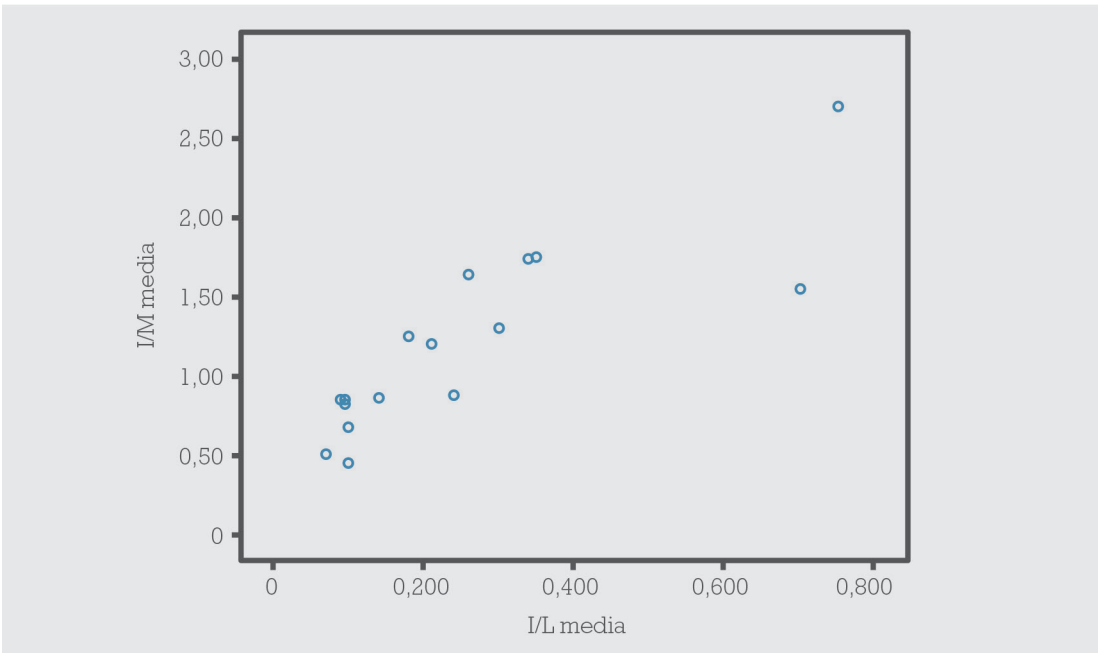


Figura 16. Correlación en nube de puntos de los valores I/M e I/L medios.

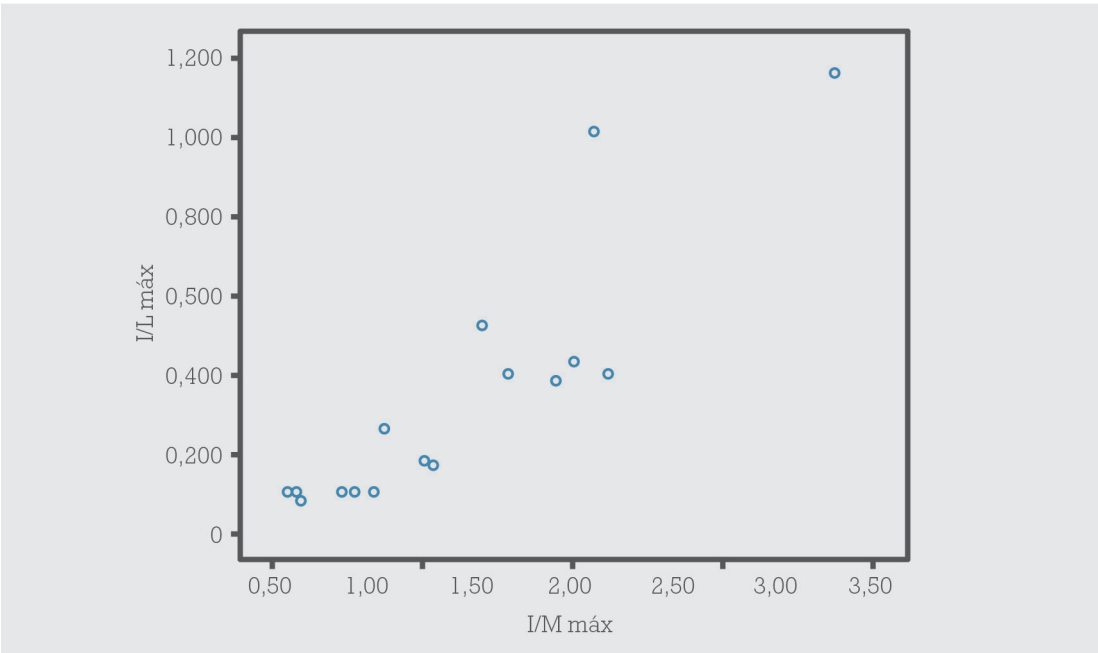


Figura 17. Correlación en nube de puntos de los valores I/M e I/L máximos

los presentaban $0,93 \pm 0,34$; $p = 0,035$) (**Figura 18**). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de depósitos de C4d y rechazo agudo celular, incluso si se consideraba el rechazo 1R como significativo.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor de los pacientes del estudio, 8 pacientes del grupo de estudio se encontraban en tratamiento con antiproliferativos del tipo m-TOR

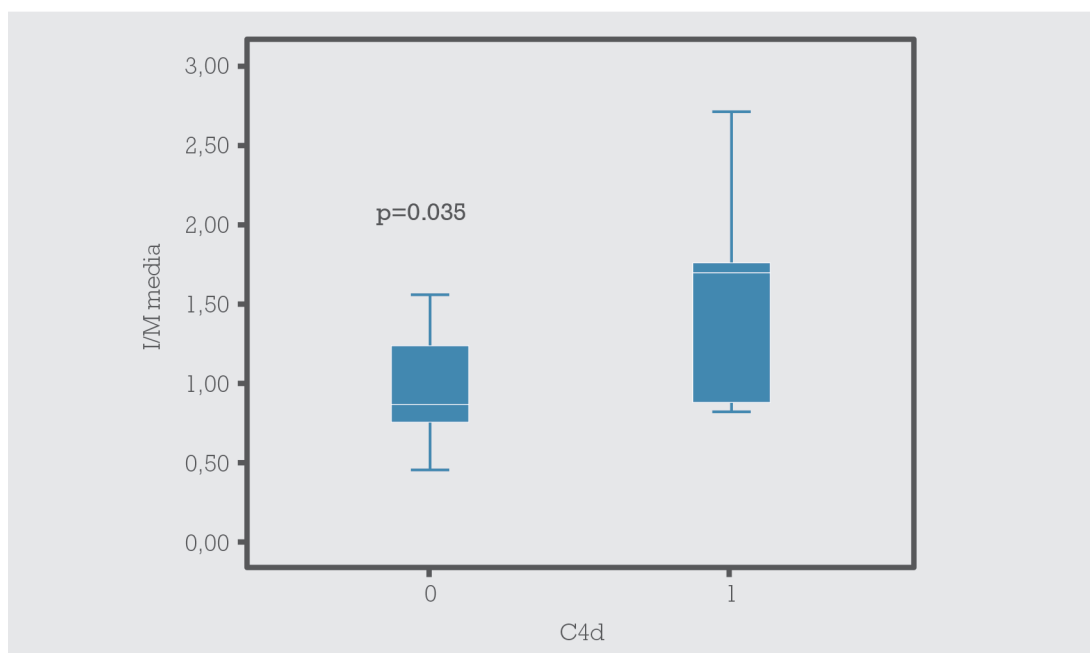


Figura 18. Box-plot que refleja los valores de I/M medios entre los grupos con y sin depósitos de C4d.

inhibidores (everolimus). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores I/M media ni I/M máxima entre aquéllos que tomaban everolimus frente a los que no ($p=0,73$ y $p=0,47$ respectivamente) y tampoco el tratamiento con everolimus en el momento de estudio con OCT supuso diferencias significativas en la presenta de depósitos del complemento ($p=0,33$).

La excelente relación encontrada entre el engrosamiento intimal cuantificado con el valor de I/M e I/L permite trazar una curva ROC con un excelente rendimiento diagnóstico donde valores de I/L máximos de 0,175 o I/L medios de 0,16 tienen una sensibilidad del 100%, especificidad del 88,9%, VPP del 88,9% y VPN del 100% (**Figuras 19 y 20**).

No se produjeron complicaciones significativas derivadas de la técnica, pero sí un incremento significativo del volumen de contraste empleado pasando, hasta duplicar el volumen empleado en coronariografías previas (de los mismos pacientes) en las que no se utilizó OCT, pasando de 1,5 a 3 ml/kg de contraste iodado isoosmolar. No se registraron cambios sostenidos en el electrocardiograma ni arritmias. Tampoco hubo casos de perforación cardíaca, disfunción ventricular o necesidad de soporte con drogas vasoactivas durante el procedimiento.

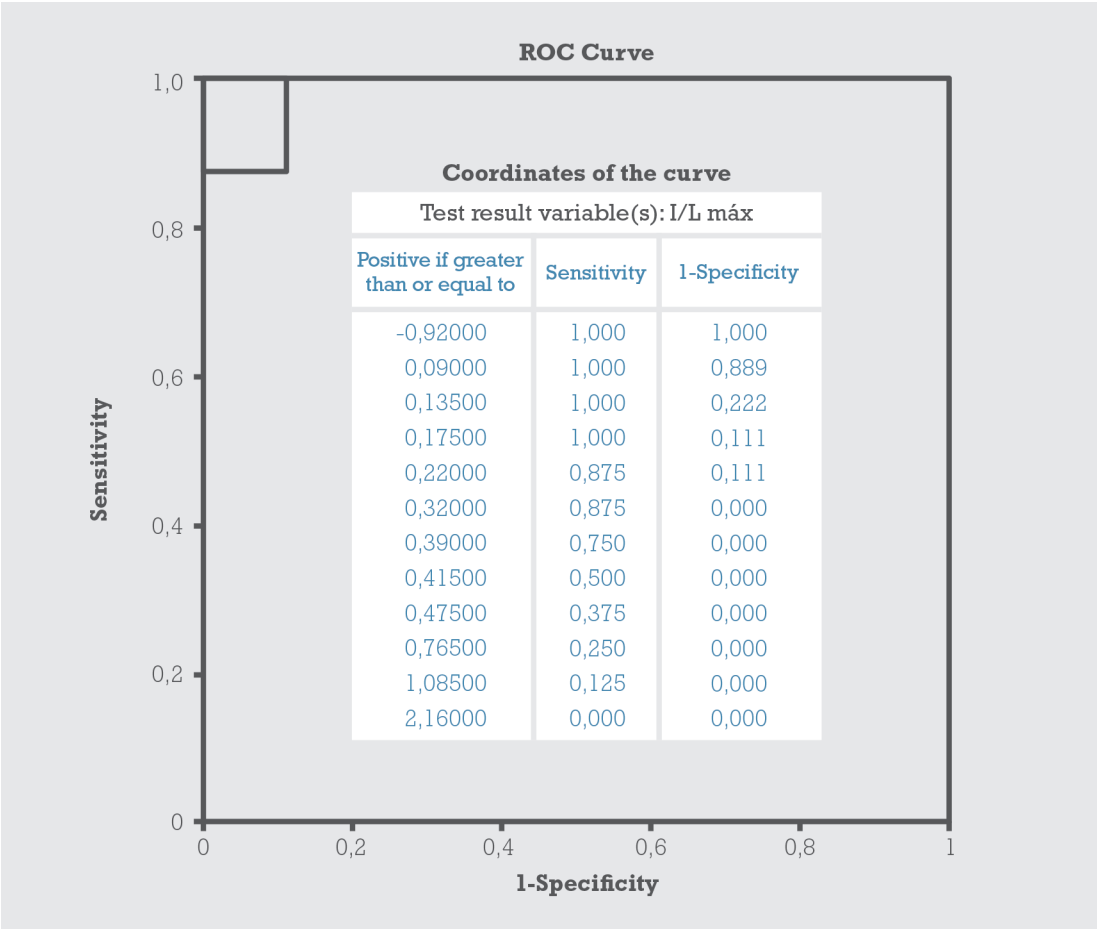


Figura 19. Curva ROC para valores de I/L máxima.

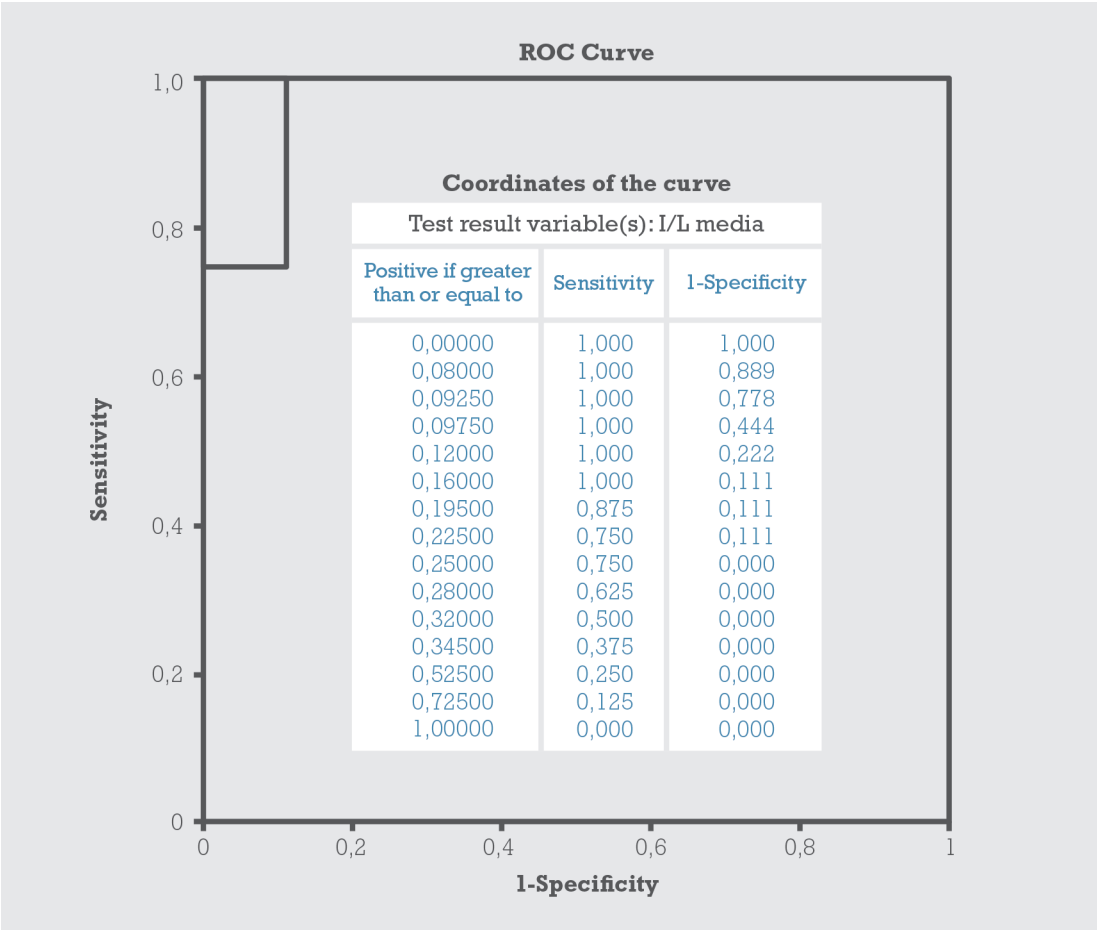


Figura 20. Curva ROC para valores de I/L media.

5.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo de tesis se recoge la primera experiencia en la valoración con OCT de la EVI pediátrica en nuestro medio. Ello justifica el relativamente pequeño número de pacientes analizados a pesar de haberse desarrollado en un centro con una dilatada experiencia en TC infantil. Trabajos preliminares realizados en otros centros pediátricos con programa de TC a nivel mundial refieren sus primeras experiencias con un número similar de pacientes^{12,32}.

La OCT resultó ser técnicamente factible y segura en población pediátrica de al menos 25 kg en términos de morbilidad y mortalidad. Trabajos recientes sobre OCT en población pediátrica recogen datos de seguridad que confirman que la técnica es factible y segura en manos experimentadas^{12,32,33}. La estandarización y desarrollo de un protocolo para guiar el análisis con OCT y la coronariografía rutinaria (proyecciones, volumen de contraste, anticoagulación, vasodilatadores coronarios,...) fueron de especial importancia para una adecuada adquisición de imágenes con suficiente capacidad diagnóstica y el entrenamiento previo de los operadores sin duda mejoró el rendimiento de la prueba. Prueba de ello fue que hasta su primera valoración con OCT en el seguimiento del TC, en 11 de los pacientes se habían realizado coronariografías previas llegando al diagnóstico angiográfico de EVI grado CAV1 en 4 de ellos. En cambio, en el momento de la primera coronariografía con OCT, 3 de ellos (75%) presentaron coronarias normales. Ello pudo ser debido a cambios en el régimen de inmunosupresores, pero más probable parece que se hubiera producido un sobrediagnóstico angiográfico por vasoespasmo coronario o una insuficiente replección con contraste de los lechos más distales al utilizarse aortogramas con coronariografía no selectiva para llegar a tal diagnóstico en algunos casos³⁴.

En nuestra experiencia, la OCT fue globalmente de gran utilidad para el análisis y manejo de la EVI. La OCT presentó una mayor capacidad diagnóstica que la angiografía, mostrando signos de EVI en 8 pacientes (47%), de los que sólo 1 (17%) había sido diagnosticado por angiografía. Además, la OCT permitió descartar la EVI en un paciente con un falso diagnóstico angiográfico de EVI, quizá debido a vasoespasmo coronario (**caso 8**).

Si se considerara la OCT como el patrón oro la sensibilidad y especificidad de la coronariografía en nuestra serie sería del 12,5% y 88% respectivamente con un valor predictivo positivo y negativo del 50% y 46% respectivamente, de manera similar al trabajo de Ulrich et al. publicado en 2017³² y Tomai et al. en 2016³³ (**Tabla 6**).

	OCT +	OCT -
CNG +	1	1
CNG -	7	8

Tabla 6. Distribución del resultado diagnóstico de la coronariografía y OCT en la muestra.

Estos resultados sugieren un infradiagnóstico por angiografía de la EVI en población pediátrica. La ausencia de factores de riesgo clásicos y lesiones ateroscleróticas en población pediátrica probablemente contribuyen a este retraso diagnóstico basado en un luminograma³³. Además, la ausencia de relación entre el área luminal mínima y la I/M en los segmentos analizados sugieren un remodelado excéntrico del vaso inicial que justificaría esta falta de sensibilidad de la angiografía en estadios incipientes de EVI, de manera similar a la aterosclerosis coronaria (**Figura 13**).

Como cabe esperar no existen valores normalizados por OCT para el diagnóstico y severidad de la EVI en TC infantil, por lo que se han utilizado para el presente estudio valores extraídos de la experiencia en adultos. El grosor intimal máximo valorado por métodos intravasculares previos a la OCT, fundamentalmente IVUS, se demostró como un predictor independiente de efectos adversos mayores en adultos tras el TC^{22,35}. Según trabajos previos un valor >100 micras de grosor intimal indica hiperplasia y por tanto la presencia de EVI⁶, pero el grosor de la íntima depende del segmento del vaso analizado, siendo mayor en segmentos proximales. Además, este valor suele referirse a un único corte de la longitud del vaso analizado, lo que ofrece mayor vulnerabilidad ante artefactos de la técnica y una visión demasiado reduccionista de la EVI. Tampoco ofrece relación proporcional con el tamaño del vaso o pérdida luminal efectiva. Por ello, el parámetro más utilizado en la literatura es el índice que relaciona el área que ocupa la íntima y el área que ocupa la media (I/M)^{6,12,23,33}, considerado como patológico cuando es superior a 1 de la misma manera que quedó definido en nuestros métodos.

Sin embargo, como se sospechaba previamente, no es posible su valoración en todos los casos debido a la pérdida de la estructura trilaminar que presentan algunos pacientes con EVI. Aunque en el presente trabajo se analizaron casos con una resolución suficiente como para diferenciar las tres capas de la pared coronaria por OCT, siendo posible analizar un suficiente número de secciones para calcular la relación I/M, no fue extraño

encontrar *pullbacks* y segmentos coronarios donde no era posible diferenciar la íntima de la capa media por desaparición de la lámina elástica interna (**Figura 21**). Por ello, cuando no sea posible hacer un diagnóstico de EVI con OCT con el índice I/M, se podría considerar en su lugar el índice I/L, asumiendo que el engrosamiento de la pared vascular se produce a expensas del crecimiento intimal y que la capa media permanece constante. La relación I/L además se debería comportar de una manera más independiente del tamaño del vaso y el peso del paciente al verse modificados en el mismo sentido tanto el grosor de la pared como el área luminal.

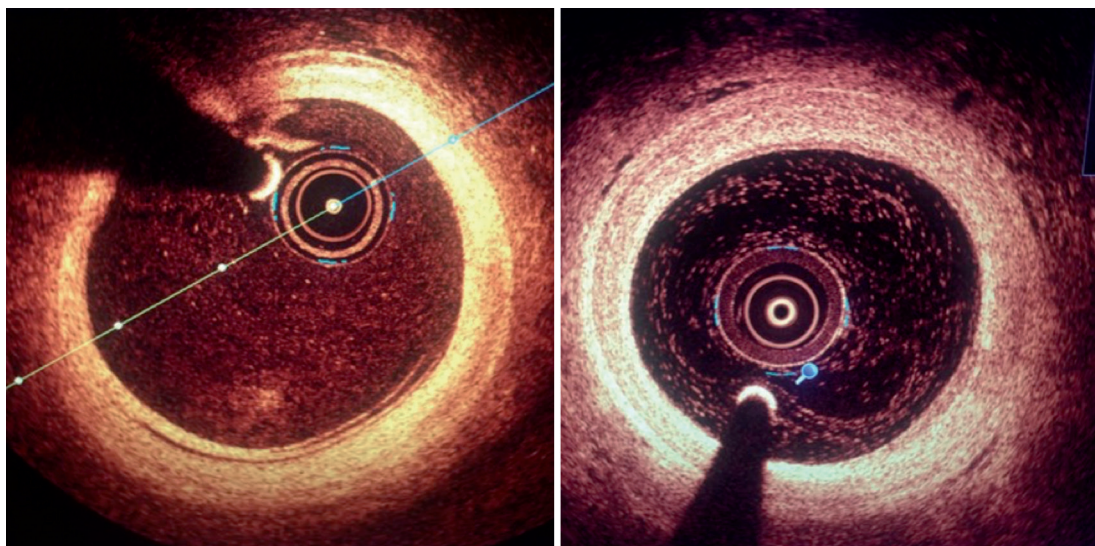


Figura 21. Pérdida de estructura trilaminar clásica coronaria en 2 pacientes con EVI donde no se puede diferenciar en los cortes segmentarios las capas íntima y media para un análisis I/M estándar.

Por otro lado, el excelente rendimiento diagnóstico de las curvas ROC estimadas para el valor I/L medio y máximo y sus valores muy cercanos (0,16 y 0,175 respectivamente) permite tomar el valor máximo de un único corte transversal del segmento analizado como diagnóstico de EVI (OCT +) sin necesidad de recurrir al análisis segmentario multicorte que precisa el cálculo de los valores medios según lo expuesto en los métodos previamente.

Desde un punto de vista práctico, podría utilizarse una combinación de estos valores para intentar ser más precisos en el diagnóstico, empleando el índice I/M para hacer un diagnóstico cualitativo de EVI (OCT+). La relación lineal encontrada entre I/M y I/L permitiría en cambio hacer una estimación semicuantitativa de la EVI. Esto podría ser útil para

valorar cambios en el seguimiento de un mismo paciente y además hacer el diagnóstico en los pacientes donde no se pueden distinguir las capas media e íntima.

Tradicionalmente se consideraba la distribución de la EVI como distal y difusa. Aunque el pequeño perfil de los microcatéteres de OCT disponibles actualmente permite alcanzar el lecho distal de las coronarias epicárdicas en adultos, los segmentos analizados en población pediátrica corresponden a los segmentos medios y proximales. Con los hallazgos encontrados en nuestros pacientes, parece razonable considerar también la EVI como una enfermedad proximal y a veces sólo segmentaria de arterias epicárdicas (**Figura 14**).

Muchas veces se piensa en la EVI como un epifenómeno asociado al rechazo crónico del TC, de aparición más bien tardía en la evolución de estos pacientes, pero en nuestro caso, tal y como se dedujo de trabajos con IVUS⁸, se demuestra que incluso poco después del primer año tras el TC puede observarse EVI con OCT sin evidencia angiográfica (**caso 16**). Conclusiones similares se han publicado recientemente en población adulta donde también se ha podido observar engrosamiento intimal precoz sin formación de placas lipídicas a los 3 y 12 meses tras el TC³⁵.

Con estos hallazgos, se modificó el diagnóstico de EVI en 9 pacientes (53%) y se ajustó el tratamiento inmunosupresor en 6 pacientes (35%), cambiando el micofenolato por everolimus (los otros 2 pacientes ya tomaban everolimus por intolerancia al micofenolato). En el paciente con rechazo celular de mayor grado (3R), se detectaron títulos altos de anticuerpos donante-específicos, por lo que se trató con plasmaféresis, rituximab y corticoides. Además, se programó un seguimiento más estrecho a estos pacientes.

Además de la importancia de la sensibilidad de una técnica que pretende un diagnóstico precoz para modificar la evolución natural de un proceso como es el caso de la OCT en la EVI, la especificidad resulta igualmente importante cuando las opciones terapéuticas son agresivas. En un paciente (**caso 8**), la OCT permitió descartar el diagnóstico de EVI que se sugería por la angiografía. Con ello, aunque no fue el caso de ninguno de los pacientes estudiados en esta serie, los hallazgos derivados de la OCT en pacientes con EVI angiográfica muy asimétrica, podrían evitar la inclusión en lista para trasplante cuando se demostrara que, aunque hubiera una coronaria severamente afectada, la otra fuera un vaso sano desde el punto de vista tomográfico³⁷.

El rechazo agudo ha sido uno de los factores previamente relacionados con la EVI^{8,28-30}. En población pediátrica, la incidencia de rechazo agudo celular es ligeramente superior a la de la población adulta y su relación con los hallazgos de la OCT ha sido objetivada previamente en un único trabajo³⁸. En nuestra serie no hemos encontrado asociación significativa con la EVI, pudiendo ser debido al escaso tamaño muestral y la corta edad de los pacientes estudiados. Prueba de ello es que uno de los datos más reveladores del Registro Internacional de OCT Pediátrica (**Anexo 2**) del que participa el HULP desde el comienzo de la presente tesis es precisamente la asociación entre el rechazo agudo celular en la biopsia y el crecimiento intimal por OCT entre otras conclusiones.

En cambio, la presencia de depósitos del complemento (C4d), valorables con tinciones específicas, se confirmó en 4 de los 8 pacientes con EVI y se asoció con el índice I/M medio. Este mayor protagonismo del rechazo agudo humoral en la aparición y progresión de EVI en población adulta y pediátrica viene siendo un hallazgo relativamente reciente, debido en parte al diagnóstico precoz de la EVI que van permitiendo las técnicas intracoronarias. En este sentido, la presente tesis y otros trabajos simultáneos recientes sugieren que el rechazo agudo mediado por anticuerpos donante-específicos y la activación del complemento por inmunocomplejos pudiera tener un papel etiogénico en la EVI³⁹⁻⁴² e incluso impacto en la mortalidad y la supervivencia del injerto en población pediátrica⁴³.

Tal y como se expuso previamente, los inhibidores de m-TOR (everolimus en nuestro medio) son un grupo de fármacos antiproliferativos análogos de la rapamicina que pueden enlentecer o hacer regresar la EVI según se ha concluido en trabajos previos en población adulta¹³. Su uso todavía queda limitado al menos del 10% de los pacientes tras el primer año del TC en población pediátrica y sus indicaciones fundamentales, además de la EVI, son el síndrome linfoproliferativo previo y la intolerancia a los derivados del ácido micofenólico⁴⁴.

La familia de proteínas TOR tiene funciones pleiotrópicas y participa en la regulación del inicio de la transcripción del ácido ribonucleico mitocondrial y la traducción a proteína en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales. Interviene en la organización del citoesqueleto de actina, en el tráfico de membrana, en la degradación de proteínas, en la señalización de proteínofosforinas y en la biogénesis del ribosoma. mTOR regula rutas de señalización esenciales y está implicada en el

acoplamiento del estímulo de crecimiento y la progresión del ciclo celular. Los mecanismos moleculares que explican el papel de este tipo de fármacos en la EVI no son del todo conocidos pero ya existen trabajos que los vinculan directamente con el rechazo agudo humoral al inhibir señales intracelulares que activarían los inmunocomplejos formados por los anticuerpos donante específicos y complejo mayor de histocompatibilidad tipo I en la superficie endotelial⁴⁵.

En nuestro caso, al igual que en grandes registros multicéntricos⁴⁴ el tratamiento con everolimus en lugar de micofenolato en el momento del estudio con OCT no supuso diferencias en el grosor intimal ni en la presencia de depósitos de C4d en las biopsias. Todavía conocemos muy poco sobre cómo este tipo de fármacos puede prevenir o mejorar la EVI para argumentar cuestiones fisiopatológicas, pero el pequeño tamaño muestral, el corto periodo de tiempo transcurrido tras el cambio de tratamiento hasta el estudio con OCT, la poca correlación entre las dosis indexadas por superficie corporal y los niveles plasmáticos observados previamente y que la mayor parte de estos pacientes comenzaron con everolimus no por EVI angiográfica, sino por otros motivos como intolerancia digestiva al micofenolato o síndrome linfoproliferativo, pueden explicar esta ausencia de diferencias.

Respecto a la influencia que pueden tener los tratamientos no relacionados con el rechazo, las estatinas vienen utilizándose de manera rutinaria y precoz desde el TC en nuestra población pediátrica, incluyendo los pacientes participantes en esta tesis. Por este motivo no podemos inferir diferencias en la EVI en relación con este tratamiento en nuestra muestra, pero gracias al Registro Internacional de OCT Pediátrica se ha podido demostrar que el tratamiento con estatinas en población pediátrica, donde las guías actuales no recomiendan su uso de manera rutinaria, también se comporta como un factor protector del desarrollo de EVI cuando valoramos los cambios coronarios con OCT.

Por último, y a pesar de las limitaciones relacionadas con el peso del paciente, el empleo de la OCT, en manos experimentadas, no conllevó la aparición de efectos adversos directamente relacionados con la técnica, aunque sí supuso un aumento de la cantidad de contraste empleada respecto a la que hubiera sido necesaria si no se hubiera realizado la técnica pero siempre dentro de los límites habituales y sin que ningún paciente presentara disfunción renal clínica que precisara expansión de volumen o técnicas de depuración extrarrenal.

6.

LIMITACIONES

Debido a la necesidad de emplear catéteres guía coronarios de al menos 5Fr, se limitó para el presente estudio el peso del paciente a los 25kg. Por otra parte, sólo se analizó la DA en aquéllos pacientes en los que no se observaron lesiones angiográficas, por lo que pudo omitirse el diagnóstico de EVI en otras localizaciones. La decisión de realizar el estudio en la DA como criterio de mínimos se basó en que, a priori, el diámetro de la misma sería el suficiente para la obtención de imágenes de calidad en la mayor parte de nuestros pacientes, y por ser habitualmente la arteria principal en la anatomía coronaria.

7.

CONCLUSIONES

1. La OCT contribuye de manera fundamental en el diagnóstico de la EVI en población pediátrica, mejorando la precisión y el diagnóstico temprano respecto a la angiografía.
2. La OCT es una técnica factible y segura en población pediátrica >25kg.
3. La EVI puede presentarse de manera segmentaria y proximal tras el TC pediátrico, y su aparición puede ser más precoz de lo considerado previamente.
4. El rechazo agudo humoral es más frecuente entre los pacientes con EVI y la presencia de depósitos del complemento a nivel tisular se relaciona con el crecimiento intimal valorado con OCT.
5. El diagnóstico más precoz de la EVI que permite el diagnóstico intracoronario con OCT promueve cambios en el tratamiento y en el seguimiento para un mejor manejo en un número significativo de estos pacientes.

8.

REGISTRO INTERNACIONAL
DE OCT PEDIÁTRICA

A medida que esta primera experiencia a nivel nacional con OCT en población pediátrica nos ha ido permitiendo definir unos métodos técnicos, describir los primeros hallazgos patológicos e identificar algunos factores relacionados con la aparición de la EVI, surge la necesidad de reunir un mayor número de pacientes para poder ratificar la seguridad y factibilidad de la técnica, ampliar las posibilidades diagnósticas y unificar criterios de cuantificación.

Con este fin y de forma paralela al desarrollo del presente trabajo de tesis, se crea el Registro Internacional de OCT pediátrica gracias a la colaboración y puesta en común de los primeros hallazgos de 3 centros con programa de TC infantil. El registro está centralizado en el British Columbia Children's Hospital de Vancouver (Canadá) y en él participan además el Deutsches Herzzentrum de Berlín (Alemania) y el Hospital Universitario La Paz de Madrid (España).

Actualmente el registro incluye todos los procedimientos de OCT realizados en población pediátrica con TC en estos 3 centros desde Julio de 2012 y Marzo de 2017. Los centros participantes han proporcionado los datos demográficos relevantes (edad, sexo, peso, motivo del TC), datos clínicos (año del trasplante, tratamiento recibido, hallazgos de biopsias realizadas, diagnóstico previo de CAV por angiografía) y del propio cateterismo donde se realiza la OCT (indicación, especificaciones respecto a los catéteres empleados, número de retiradas automáticas, medio de contraste empleado, complicaciones). Todos estos datos se gestionan online desde la base de datos protegida REDCap (*Research Electronic Data Capture*) específicamente diseñada para la investigación biomédica.

En total se han logrado reunir 110 casos, lo que representa la mayor experiencia mundial en trasplantados pediátricos hasta la fecha. Se identificó engrosamiento intimal patológico en 26 de estos 110 (23,6%). 11 de los casos tenían engrosamiento intimal severo (definido como $>0,4$ mm) y llamativamente 8 de estos 11 no presentaba alteraciones angiográficas. Tampoco la angiografía mostraba alteraciones entre los 5 pacientes con mayor índice I/M medio (>2). El grosor intimal máximo fue significativamente mayor entre los pacientes con rechazo actual o previo en la biopsia ($p=0,01$) y el empleo de estatinas se asoció con un índice I/M menor ($p=0,01$). Gracias a los hallazgos derivados del estudio con OCT se produjeron cambios en el manejo médico y tratamiento en el 17% de los pacientes.

Se produjeron complicaciones en 7 de los 110 pacientes (6,4%) consistentes en elevación persistente del segmento ST en 1 caso, espasmo coronario sin cambios en el ST en 3 casos, fibrilación ventricular en 1 caso y disección coronaria sin repercusión en 2 casos.

En conjunto y del mismo modo que concluimos en nuestra experiencia individual, la OCT demuestra ser capaz de identificar cambios significativos en la estructura coronaria que no pueden ser identificados en la coronariografía. Además se concluye que el rechazo previo es un factor asociado al engrosamiento intimal que permite diagnosticar de EVI por OCT a estos pacientes, hecho que no resultó estadísticamente significativo en nuestra experiencia individual probablemente por la escasa potencia estadística de una muestra pequeña. Por último se pone de manifiesto la utilidad de las estatinas como tratamiento en el TC infantil, algo que hasta la fecha no tenía una sólida evidencia científica y que la ISHLT sólo recomienda en pacientes con lesiones angiográficas en la coronariografía, hiperlipidemia o en los retrasplantados en edad pediátrica. Del mismo modo que en nuestro centro se produjeron cambios en el tratamiento inmunosupresor y manejo médico en un número significativo de pacientes sólo en base a los hallazgos de la OCT, aunque las decisiones acerca de estos cambios dependieron de los clínicos responsables del programa de TC y no tanto de los hemodinamistas responsables del procedimiento.

Las especificaciones metodológicas, análisis estadístico y resultados pueden consultarse en detalle en el texto en su lengua original (pendiente de publicación en *JACC Cardiovascular Imaging*), resultante de este primer trabajo conjunto y que se recoge en el **Anexo 2**.

9.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrero Garibi J, Cruz González I, Parejo Díaz P e Ik-Kyung J. Tomografía de Coherencia óptica: situación actual en el diagnóstico intravascular. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(8):951-62.
2. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, Montero MA, Arredondo C, Vázquez M, et al. In Vivo Assessment of Pulmonary Arterial Wall fibrosis by intravascular Optical Coherence Tomography in Pulmonary Arterial Hypertension: A new Prognostic Marker of Adverse Clinical Follow-up. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2013; 7:26-32.
3. Suzuki Y, Ikeno F, Koizumi T, Tio F, Yeung AC, Yock PG, et al. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of intimal neointima after stent implantation. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008;1:168-73.
4. Barlis P, Gonzalo N, Di Mario C, Prati F, Buellesfeld L, Rieber J, et al. A multicentre evaluation of the safety of intracoronary optical coherence tomography. *EuroIntervention*. 2009;5:90-5.
5. Jorge E, Calisto J y Faria H. Hipertensión pulmonar en la estenosis mitral: un estudio de tomografía de coherencia óptica. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67(3):224.
6. Hou J, Lv H, Jia H, Zhang S, Xing L, Liu H, et al. OCT assessment of Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2012; 5(6):662-4.
7. Khandhar S, Yamamoto H, Teuteberg J, Shullo M, Bezerra H, Costa M, et al. Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation (OCTCAV study). *J Heart Lung Transplant* 2013;32:596–602.
8. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Seventeenth official pediatric heart transplantation report - 2014; Focus theme: Retransplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(10):985-995. doi:10.1016/j.healun.2014.08.002.

9. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Official Adult Heart Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(10):996-1008.
10. Schmauss D, Weis M. Cardiac Allograft Vasculopathy: Recent Developments. *Circulation*. 2008;117:2131-41.
11. Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:449–57.
12. Harris KC, Manouzi A, Fung AY, De Souza A, Bezerra HG, Potts JE, et al. Feasibility of Optical Coherence Tomography in Children With Kawasaki Disease and Pediatric Heart Trasplant Recipients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:671-8.
13. Eisen H, Kobashigawa J, Starling R, Pauly D, Kfoury A, Ross H et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in Heart Transplantation: A Randomized, Multicenter Trial. *Am J Transplant*. 2013;13:1203–16.
14. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003;108:48–53.
15. Ruygrok PN, Webber B, Faddy S, Muller DW, Keogh A. Angiographic regression of cardiac allograft vasculopathy after introducing sirolimus immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1276 –9.
16. Kobashigawa J, Pauly D, Starling R, Eisen H, Ross H, Wang S et al. Cardiac Allograft Vasculopathy by Intravascular Ultrasound in Heart Transplant Patients: Substudy From the Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil Randomized, Multicenter Trial. *JACC Heart Fail*. 2013;1:389–99.
17. Pollack A, Nazif T, Mancini D y Weisz G. Detection and Imaging of Cardiac allograft vasculopathy. *JACC: cardiovascular Imaging* 2013; 6:613-23.

18. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of “angiographically silent” intimal thickening. *Circulation* 1992;85:979–87.
19. Cai Q, Rangasetty UC, Barbagelata A, Fujise K, Koerner M. Cardiac allograft vasculopathy: advances in diagnosis. *Cardiol Rev.* 2011;19:30 –5.
20. Tuzcu E, Kapadia S, Sachar R, Ziada K, Crowe T, Feng J, et al. Intravascular Ultrasound Evidence of Angiographically Silent Progression in Coronary Atherosclerosis Predicts Long-Term Morbidity and Mortality After Cardiac Transplantation. *JACC.* 2005; 45:1538–42.
21. Costello J, Wax D, Binns H, Backer C, Mavroudis C, Pahl E, et al. A Comparison of Intravascular Ultrasound With Coronary Angiography for Evaluation of Transplant Coronary Disease in Pediatric Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:44–49.
22. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation.* 1995;92(12):3445-3452.
23. Guddeti R, Matuso Y, Matsuzawa Y, Aoki T, Lerman LO, Kushwaha SS, et al. Clinical implications of Intracoronary Imaging in Cardiac Allograft Vasculopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002636.
24. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circ J* 2005;69:903–7.
25. Garrido I, Juan García-Lara J, Eduardo Pinar E, Pastor-Pérez F, Sánchez-Mas J, Valdés-Chavarri M, et al. Optical Coherence Tomography and Highly Sensitivity Troponin T for Evaluating Cardiac Allograft Vasculopathy. *Am J Cardiol* 2012;110:655–661.

26. S.Z. Gao, E.L. Alderman, J.S. Schroeder, J.F. Silverman, S.A. Hunt. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:334-340.
27. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:717–27.
28. Kobayashi D, Du W y L'Ecuyer TJ. Predictors of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Trasplantation* 2013; 17:436-440.
29. Zuppan C, Wells L, Kerstetter J, Johnston J, Bailey L, Chinnock R. Cause of Death in Pediatric and Infant Heart Transplant Recipients: Review of a 20-year, Single-institution Cohort. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28:579–84.
30. Hathout E, Beeson W, Kuhn M, Johnston J, Fitts J, Razzouk A, et al. Cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Transplant Int* 2006; 19:184–9.
31. Tearney G, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra H, et al. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies A Report From the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *JACC* 2012;59:1058-72.
32. Ulrich SM, Lehner A, Birnbaum J, et al. Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients. *Int J Cardiol*. 2017;228:205-208. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.109.
33. Tomai F, De Luca L, Petrolini A, Di Vito L, Ghini AnnaS, Corvo P, et al. Optical coherence tomography for catacterization of cardiac allograft vasculopathy in late survivors of pediatric heart tansplantation. *J. Heart Lung Transplant* 2016; 35(1):74-9.
34. Ferguson ME, Pearce FB, Hsu Hao H, Misra Vijay k y Kirklin JK. Coronary Artery Spasm during Angiography in a Pediatric Heart Transplant Recipient. Subsequent

Prevention by Intracoronary Nitroglycerin Administration. *Tex Heart Inst J* 2010; 37(4):469-71.

35. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Hear Lung Transplant*. 1995;14:632–639.
36. Skibsted Clemmensen T, Ramsig Holm N, Eiskjaer H, Jakobsen L, Berg K, Neghabat O, et al. *J Hear Lung Transplant* 2017; in press.
37. Greenway SC, Hosking M, Harris KC. Optical coherence tomography for the evaluation of asymmetric cardiac allograft vasculopathy in a child. *Pediatr Transplant*, 2014; 18: E190–E192.
38. Dong L, Maehara A, Nazif TM, et al. Optical coherence tomographic evaluation of transplant coronary artery vasculopathy with correlation to cellular rejection. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):199-206.
39. Patel JK, Kobashigawa JA. Improving survival during heart transplantation: diagnosis of antibody-mediated rejection and techniques for the prevention of graft injury. *Future Cardiol*. 2012;8: 623-635.
40. Tran A, Fixler D, Huang R, Meza T, Lacelle Ch y Das B. Donor-specific HLA alloantibodies: Impact on cardiac allograft vasculopathy, rejection, and survival after pediatric heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* 2016; 35:87-91.
41. Skibsted Clemmensen T, Koefoed-Nielsen P, Jensen LA, Hvitfeld Poulsen S, Ramsig Holm N, Bridal Logstrup B, et al. Donor-specific antibodies are associated with micro-and macrovascular coronary disease, restrictive myocardial damage, and poor outcome in heart-transplanted patients. *Clinical Transplantation* 2017; e13033.
42. Das B, Lacelle C, Zhang S, Gao A, Fixler D. Complement (C1q) Binding De Novo Donor Specific Antibodies and Cardiac-Allograft Vasculopathy in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; in press.

43. Husain A, Mirza K, y Fedson S. Routine C4immunohistochemistryincardiac allo-grafts: Long-termoutcomes. J Heart Lung Transplant 2017; 36 (12):1329-35.
44. Rossano JW, Jefferies J, Pahl E, Naftel D, Pruitt E, Lupton K, Dreyer WJ, et al. Use of sirolimus in pediatric heart transplant patients: A multi-institutional study from the Pediatric Heart Transplant Study Group. J Heart Lung Trasplant 2017; 36:427-433.
45. Salehi S, Sosa R, Jin Y-P, Kageyama S, Fishbein M, Rozengurt E, et al. Outside-in HLA class I signaling regulates ICAM-1 clustering and endothelial cell-monocyte interactions via mTOR in transplant antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2017;1–14.

10.

ANEXOS

10.1. Anexo 1

Protocolo Coronariografía pediátrica

INDICACIONES

- 1.1. Post trasplante cardiaco en los plazos indicados según protocolo.
- 1.2. Seguimiento de cirugía de TGA tipo Jatene.
- 1.3. Cardiopatías congénitas con anomalías coronarias / Fístula coronaria.
- 1.4. Enfermedad de Kawasaki.
- 1.5. Estudio candidato válvula pulmonar percutánea.

ACCESO FEMORAL

4 Fr en <15 Kg.

5 Fr en 15-25 Kg.

6 Fr en >25 Kg.

Complicaciones:

- Hematoma secundario a la compresión insuficiente.
- Pseudoaneurisma.
- Fístula arterio-venosa.
- Hematoma retroperitoneal.

ACCESO RADIAL

Solo valorable en >25Kg 6 Fr.

Test de Allen: maniobra para valoración de la circulación colateral, con el fin de proteger la mano de una posible isquemia en caso de aparición de cualquier complicación.

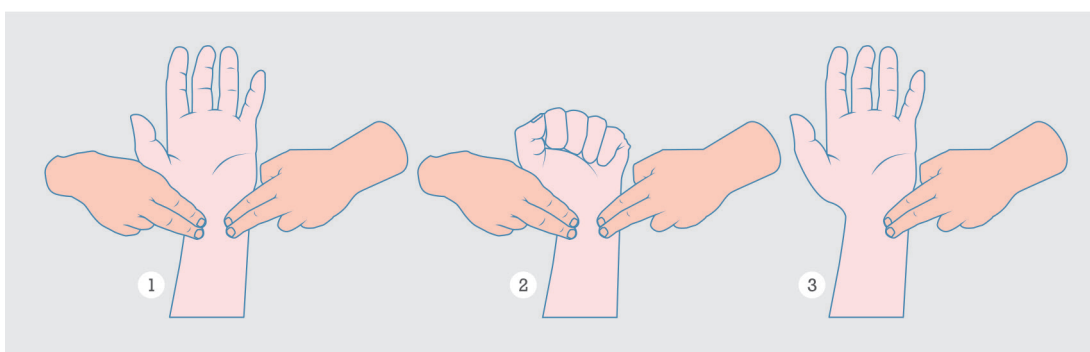


Figura 22. Test de Allen.

- a) Compresión simultánea de las arterias radial y cubital (1).
- b) Solicitar al paciente que abra y cierre el puño rápidamente durante 10-15 veces (2).
- c) Al abrir la mano aparecerá palidez de palma y dedos. Se libera la compresión cubital (3) (manteniendo la compresión radial) y en 15 segundos debe restablecerse la circulación y el color de la mano.

Alternativa (paciente no colaborador/dormido): colocar pulsioxímetro en primer dedo de la mano y comprobar normalización de la saturación a los 7-9 segundos. De no ocurrir esto, el Test se considera positivo y no se debe puncionar la arteria radial.

Complicaciones:

- Hasta un 20% de casos de pérdida de arteria radial.
- Hematoma secundario a la compresión insuficiente.
- Pseudoaneurisma.
- Síndrome compartimental.

Variantes Anatómicas:

- Se dan en torno a un 10% de los pacientes.
- Trayecto tortuoso sin estenosis (más frecuente): es accesible.
- Estenosis de la arteria radial.
- Hipoplasia de la arteria radial: es inaccesible.
- Loop radio-cubital (menos frecuente): es inaccesible.

MEDICACIÓN

En caso de acceso radial inyectar a través de introductor previo al paso de catéteres solución de heparina + Nitroglicerina con la siguiente dilución:

- Heparina 100 UI / Kg (máximo 5000 UI).
- Nitroglicerina (ampolla 10mg/10ml): diluir 1mg en 10 ml de SSF e inyectar 3mcg/Kg de peso (dilución 100mcg/ ml).

Una vez sondada arteria coronaria, independientemente de la vía, 3mcg/Kg de la dilución de nitroglicerina intracoronaria antes de primera inyección de contraste.

EN CASO DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA: OCT

Indicaciones según protocolo de trasplante cardíaco.

Necesario catéter guía de 6Fr.

En pacientes con peso >25Kg.

TÉCNICA RADIOLÓGICA

Coronaria derecha:

- Velocidad: 4ml a 4ml/seg en <15 Kg y 5ml a 5ml/seg en >15 Kg.
- Proyecciones: Oblicua Derecha 30° (Arco A) y Oblicua Izquierda 60° (Arco B).

Coronaria izquierda:

- Velocidad: 5ml a 5ml/seg en <5 Kg y 6 ml a 6ml/seg en >15 Kg.
- Proyecciones:
 - Anteroposterior 0° (Arco A) y Oblicua Izquierda 90° (Arco B).
 - Oblicua Derecha 30° + Caudal 30° (Arco A) y Oblicua Izquierda 90° + Caudal 30° (Arco B).
 - Oblicua Derecha 30° + Craneo 30° (Arco A) y Oblicua Izquierda 60° + Craneo 30° (Arco B).

10.2. Anexo 2

Registro Internacional de OCT Pediátrica

Optical Coherence Tomography for the Early Detection of Coronary Vascular Changes in Child and Adolescent Cardiac Transplant Recipients: Findings from the International Pediatric OCT Registry

Mc Govern E, MB¹, Hosking MCK, MD¹, Balbacid E, MD³, Voss C, PhD¹, Berger F, MD, PhD², Schubert S, MD², Harris KC, MD MHSc¹.

Affiliations:

¹Division of Cardiology, Department of Pediatrics, British Columbia Children's Hospital, 4480 Oak Street, Vancouver, BC, V6H 3V4, Canada

²Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, Deutsches Herzzentrum Berlin, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Germany

³Pediatric Cardiology Department, La Paz Children's University Hospital, Paseo de la Castellana, 261, 28046 Madrid, Spain.

INTRODUCTION

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is a leading cause of graft failure and mortality in 2 pediatric heart transplant recipients. Early diagnosis and subsequent modification of immunosuppressive therapy may help slow the progression of this disease. CAV is traditionally diagnosed by coronary angiography, but this method of imaging is limited at detecting early pathological changes which occur in the coronary artery vessel wall but do not compromise the lumen. OCT is a high-resolution intravascular imaging technique that uses near infra-red light. We previously reported on the initial feasibility of coronary optical coherence tomography (OCT) in 8 children and found that OCT could identify angiographically silent coronary artery changes in 9 pediatric heart transplant recipients and patients with previous Kawasaki disease.

Since that initial description of pediatric OCT, other centers have also reported on its use in 11 children. Given the limited number of pediatric heart transplant recipients at any one center, we established a multicenter, international OCT registry to systematically evaluate the findings of this intravascular imaging technique.

METHODS

International Pediatric Optical Coherence Tomographic Registry

We established an International Multicenter Pediatric OCT Registry of pediatric heart transplant recipients. The registry is housed at BC Children's Hospital in Vancouver, Canada, with participating centers from Canada (BC Children's Hospital Vancouver), Germany (Deutsches Herzzentrum Berlin) and Spain (Hospital Universitario La Paz, Madrid). Participating sites input relevant patient demographics clinical data, and cardiac catheterization procedural information directly to a secure online research database (Research Electronic Data Capture, REDCap). Cases were from July 2012 to March 2017. Ethics approval was granted by The University of British Columbia Children's and Women's Health Center's Clinical Research Ethics Board. Participating study sites obtained local ethical approval to participate.

OCT image acquisition

Selective coronary angiography was performed in all patients, followed by OCT (ILUMIEN OPTIS™ or OPTIS™ Integrated System, LightLab Imaging, Abbott, St. Paul, MN) on one or more coronary arteries. We previously described our modified OCT image acquisition technique that is suitable for pediatric patients, including use of 5Fr sheaths for smaller patients. Techniques and equipment were similar between centers. Intra-coronary nitroglycerin was administered according to the local protocols. A hand or power contrast injection (10-14cc at 4cc/second and 400 psi) into the coronary guide catheter was performed with cine image acquisition, which automatically triggered the pullback of the OCT catheter.

OCT image analyses

Participating sites sent anonymized angiograms and OCT images to the core imaging laboratory at BC Children's Hospital for centralized blinded interpretation, qualitative and quantitative analyses. Quantitative analysis of OCT images was performed using standardized techniques as previously described.

OCT images were included in quantitative image analyses if ≥ 1 cm of the vessel was imaged and analyzable. For each pullback, we identified ≥ 10 -20 still cross-sectional frames that were ≥ 1 mm apart, and included only those frames with minimal artefact or side-

branches (<25%), as suggested by previously published consensus standards for OCT. For each frame, we used digital planimetry to trace the borders of the lumen, intima and media. The software calculated the corresponding cross-sectional areas for each vessel layer (mm²), and we calculated intima/media cross-sectional area ratio (I/M CSA), a metric that has previously been used as an OCT-derived measure of intimal thickness. We used the software's neointimal thickness function to measure the thickest point of the intima for each frame (i.e. the widest point of the intima in the frame (mm)). We assessed inter-rater reliability.

OCT-derived measures

There is limited data on normative values for coronary vessel wall layers in children. In addition, there is currently no consensus on: 1) how to quantitatively analyze OCT images in children; and 2) how to meaningfully summarize this data in a clinically meaningful manner. We developed a protocol to quantitatively analyze OCT images in children, and describe in the current manuscript how these OCT-derived measures relate to clinical outcomes. In the context of evaluating coronary arteries in relation to CAV, we focused on two OCT-derived measures that may have clinical relevance: intimal thickness (mm) and I/M CSA ratio. Histological studies of coronary arteries in children have reported abnormal thickening of the intimal layer in inflammatory states such as chronic illness and infectious disease and are the only data available to guide our interpretation of abnormal intimal thickening in children. We also included the I/M CSA ratio as an OCT-derived measure for our analyses, as this metric is reported in adult cardiac transplant OCT studies, and thresholds for abnormal I/M CSA ratios in adults exist. A further advantage to using this measure is that the media provides a potential form of internal standardization in growing children, recognizing that normal vessel dimensions will vary greatly in part based on body size.

In order to assess associations between OCT-derived measures and clinical outcomes, we reduced the detailed dataset of thousands of individual cross-sectional OCT frames into summary values per case. A case was defined as a unique cardiac catheterization procedure during which both OCT and selective coronary angiography was performed. Where applicable, summary values per case were computed across multiple pullbacks and/or multiple coronary vessels. Data for more than one case was available for some patients, which were treated as independent cases in the current analyses.

The case-based summary values for the OCT-derived measures were defined as follows: Maximal intimal thickness- The absolute thickest intima value in a given case and thought to represent maximal pathology. Statistically, the maximal value was conservatively computed as the 95th percentile point across all analyzed cross-sectional frames per case to avoid undue influence of spurious data points. Median intimal thickness- The median value for intima thickness across all analyzed frames in a given case and thought to represent overall case pathology. Statistically, the median value was computed as the 50th percentile point across all analyzed cross-sectional frames per case.

To classify severity of cases, we defined intimal thickness of $\geq 0.25\text{mm}$ as abnormal and $\geq 0.4\text{ mm}$ as severe intimal thickening based on histological studies of coronary arteries in children of all ages.

Maximal intima/media cross-sectional area (I/M CSA)- The absolute greatest I/M CSA ratio value in a given case and thought to represent maximal pathology. Statistically, the maximal value was conservatively computed as the 95th percentile point across all analyzed cross-sectional frames per case to avoid undue influence of spurious data points.

Median intima/media cross-sectional area (I/M CSA)- The median value for I/M CSA ratios across all analyzed frames in a given case and thought to represent overall case pathology. Statistically, the median value was computed as the 50th percentile point across all analyzed cross-sectional frames per case.

To classify cases, we defined an I/M CSA ratio of ≥ 1 as abnormal based on adult OCT data.

Selective coronary angiography

Selective coronary angiography corresponding to OCT cases was independently reviewed by two interventional pediatric cardiologists (KH, MH) who were blinded to the OCT findings. Based on the coronary angiography, evidence of CAV was graded according to International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) criteria as 'none', 'mild (CAV1)', 'moderate (CAV2)', or 'severe 101 (CAV3)'.

Statistical Analysis

Descriptive sample statistics were calculated for applicable variables (frequencies (%), median (interquartile range, IQR)). Distributions of continuous OCT-derived measu-

res (intimal thickness (mm), I/M CSA ratio) across cases (unique cardiac catheterization procedures) were assessed visually in histograms. Non-parametric analyses were performed due to the skewed nature of the data set. Associations between continuous OCT-derived measures and potential explanatory variables (age at procedure (yrs), age at transplant (yrs), time since transplant (yrs), ischemic time of graft (min)), were assessed by Spearman's rank correlation (ρ) and visual inspection of scatter plots. Between-group differences in continuous OCT-derived measures and relevant grouping variables (angiography-confirmed CAV, biopsy-confirmed rejection, concurrent medications, and change in management) were assessed by Mann Whitney U tests. Continuous OCT-derived measures were also grouped into normal / abnormal as follows: 'Normal I/M CSA' <1 , and 'Abnormal I/M CSA' ≥ 1 ; 'Normal intimal thickness' <0.25 mm, and 'Abnormal intimal thickness' ≥ 0.25 . All analyses were carried out using Stata v. 14.1 (Stata Corp LP, College Station, TX). Significance was set at $p < 0.05$ and not adjusted for multiple comparisons as there was a risk to commit type 2 errors in light of the fact that is currently not known which OCT-derived measure has clinical utility.

RESULTS

There were 110 cardiac catheterizations in 76 patients included with OCT and concurrent selective coronary angiography. Fifty-eight (53%) of these were in males. A comprehensive history of biopsies prior to OCT procedure was available for 101 (92%), of which 77 (76%) had at least one episode of histological rejection (41 cases were grade 1R). A range of medical immunosuppressive medications were used. The use of certain medications varied considerably between centers, namely corticosteroids (between 4 and 38%) and statins (between 14.8 126 and 75%).

Intimal thickening

In this manuscript, we included the following OCT-derived measures of intimal thickening: maximal and median intimal thickness, and maximal and median I/M CSA ratio (see methods for complete definitions of these measures). There was excellent inter-rater reliability for OCT derived variables ($ICC > 0.9$).

Maximal intimal thickness, i.e. the absolute greatest intimal thickness per case that is thought to represent maximal pathology, was 0.18mm (IQR: 0.14-0.24) across our entire

sample of cases. When classifying severity of cases according to this maximal thickness measure, 26/110 (24%) of cases were considered abnormal ($\geq 0.25\text{mm}$) and 11/110 (10%) had severe intimal thickening ($\geq 0.4\text{mm}$). Median intimal thickness, i.e. the median thickness value across analyzed frames per case and thought to be more indicative of overall case pathology, was 0.11mm (Median, IQR 0.09-0.16) across all cases. When classifying severity based on this median thickness value, 6/110 (5%) of cases were considered abnormal ($\geq 0.25\text{mm}$), and 2/110 (2%) cases had severe intimal thickening ($\geq 0.4\text{mm}$). There was no significant association between intimal thickness (maximal or median) and age at procedure, age at transplant, time since transplant and graft ischemic time.

I/M CSA ratios were available for 109/110 cases because the external elastic lamina was not well delineated in one case. Maximal I/M CSA ratio, i.e. the absolute greatest ratio value per case that is thought to be indicative of maximal pathology, was 1.67 (median, IQR 1.37-2.09). Using the maximal I/M CSA ratio to classify cases, nearly all cases (108/109, 99%) had an I/M CSA ratio of ≥ 1 . Median I/M CSA ratio, i.e. the median value across all analyzed frames per case and thought to represent overall case pathology, was 1.21 (Median, IQR 1.04-1.52) across all cases. Classification of cases based on median I/M CSA ratio identified 87/109 cases (80%) with a median I/M CSA ratio of ≥ 1 . There was no significant association between I/M CSA ratio (maximal or median) and age at procedure, age at transplant, time since transplant and graft ischemic time.

We did not observe complicated plaque lesions with features such as lipid pools or calcification, which have been reported as rare even in late survivors of pediatric heart transplantation.

Associations between intimal thickening and CAV

A significant association was found between maximal I/M CSA ratio and concurrent CAV diagnosed on angiography. Twelve of 110 (11%) cases had concurrent CAV ($n=10$ CAV1, $n=2$ CAV2). Maximal I/M CSA was significantly higher in those that had concurrent CAV (median 1.59, IQR 1.61-2.90) compared to those that did not (median 1.65, IQR 1.33-2.06; $z=-2.16$, $p=0.03$). One of the 12 cases of concurrent CAV had a median I/M CSA ratio of <1 and 7/12 cases had maximal intimal thickness of $<0.25\text{mm}$, for the segments imaged.

Associations between intimal thickening and rejection

A significant association was found between median intimal thickness and prior or current biopsy confirmed rejection (defined as greater than or equal to 1R; available for n=106 cases; Eighty-four of 106 cases (79%) had either prior or concurrent rejection. Median intimal thickness was significantly greater in cases of previous or current rejection (n=84, median 0.12, IQR 0.09-0.17) versus cases with no rejection (n=22, median 0.09, IQR 0.08-0.13; $z=-2.46$, $p=0.01$)

Associations between intimal thickening and medications

A significant association was found between median I/M CSA ratio and statin use. Median I/M CSA was significantly greater in cases that were not on statins (median 1.26, IQR 1.10-1.59) compared with cases on statins (median 1.15, IQR 0.98-1.37; $z=2.41$, $p=0.02$). We found no association between OCT results and calcineurin inhibitors, anti-proliferatives, mTOR inhibitors or corticosteroids.

OCT findings and changes to medical management

OCT identified angiographically silent coronary artery disease. Eleven of 110 cases (10%) had severe intimal thickening, defined as a maximal intimal thickness of ≥ 0.4 mm. Eight of these 11 cases (73%) had normal angiography (CAV 0) according to the ISHLT criteria. The remaining 3 cases 180 had CAV grade 1. Abnormal I/M CSA was defined as ≥ 1 . Notably in all cases (n=5) with more marked intimal thickening (median I/M CSA ratio of ≥ 2), angiography was normal (CAV 0) indicating that there can be significant thickening that remains angiographically silent.

Findings on OCT prompted a change in medical management in 19/110 cases (17%). In these cases, the management change was based solely on qualitative OCT image interpretation, as patients had normal coronary angiography and either no rejection or grade 1R rejection only on biopsy. Quantitative analyses were performed offline at a later date and did not influence the initial post-procedure management decisions made by clinicians. Our quantitative analyses correlated with the physicians' decision to change management based on their qualitative OCT interpretation. The median and maximal I/M CSA ratios were significantly higher in cases where changes were made ($z=-2.54$, $p=0.01$ and $z=-3.292$, $p=0.001$, respectively) as were the median and maximal intimal thickness ($z=-3.42$, $p<0.001$ and $z=-3.26$, $p=0.001$, respectively). Cases with a maximal intimal thickness of

$\geq 0.25\text{mm}$ were 4 times more likely to have a change in management compared with cases $< 0.25\text{mm}$ (OR 4.4, 95%CI 1.6-11.8, $p=0.003$).

Complications

There were complications in 7/110 cases (6.4%). Prolonged ST segment elevation occurred in one case (resolved with oxygen and observation alone), coronary artery spasm in three cases (resolved with removal of the catheter +/- intracoronary nitroglycerin), ventricular fibrillation in one case (resolved with defibrillation) and coronary artery dissection in two cases. Both patients with dissections were managed conservatively with no clinical sequelae and resolution of the coronary changes were confirmed at follow up catheterization (both on angiography and repeat OCT) one year later. There were no deaths.

DISCUSSION

Despite the many advances and improvements made over the years with increasing graft and patient survival in the setting of pediatric heart transplantation, CAV remains a significant threat. In the 2014 ISHLT pediatric heart transplantation report, CAV was named the most common cause of late mortality after graft failure. Only 49% of pediatric patients are free of CAV 15 years after transplant. After the diagnosis of CAV, graft survival at 6 years ranges between 42% and 48%. This reflects the difficulties encountered with managing this condition and the need for improved early diagnosis and earlier targeted treatment.

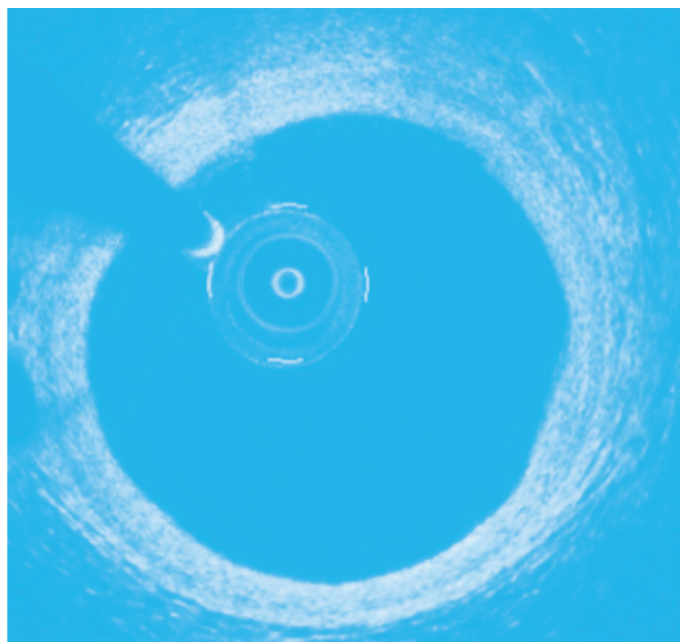
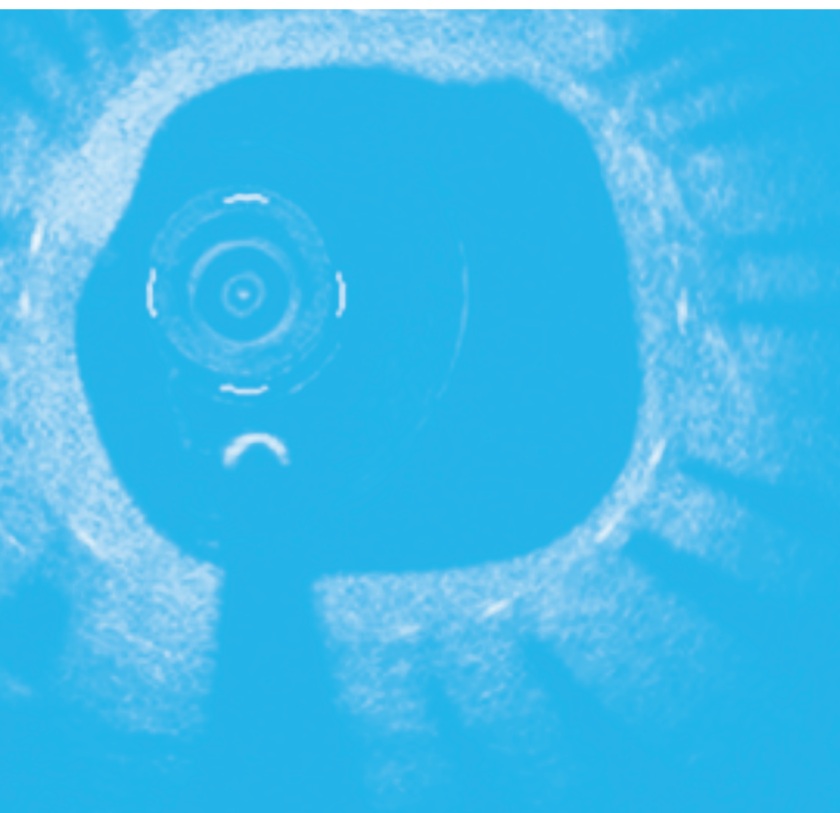
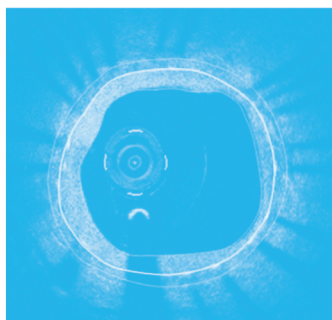
The current standard for diagnosis of CAV is the detection of narrowing of the coronary artery lumen by coronary angiography. By the time changes are evident on coronary angiography, it is likely the disease is at an advanced stage. Thus, earlier diagnosis with intravascular imaging such as OCT could prompt personalized changes in medical therapy or alter the frequency of surveillance. Modifying the natural history of this disease is the ultimate goal that, to date, has proved elusive. Intravascular ultrasound (IVUS) has been used in adult heart transplant patients since the 1990s to detect early CAV. Although IVUS catheters have now been designed to fit through 5Fr sheaths, the distal end of an IVUS catheter is wider than an OCT catheter and thus may be less suitable for use in smaller pediatric patients. While the depth of imaging is greater for IVUS, we feel this is

less crucial for our smaller patients. Our personal experience with OCT is that the depth of penetration is better than indicated in the instructions for use. The principal advantage of OCT over IVUS is its significantly higher axial resolution (approximately 10 μm vs 100 μm) and a faster speed of image acquisition. We therefore suspect that OCT would be superior at identifying early CAV in pediatric patients, facilitating early management changes and thus potentially improving outcomes. To date, however, no trial has directly compared IVUS and OCT in their ability to detect and alter the course of pediatric CAV, which would be required to ascertain which imaging technique is more suitable in this population. We observed rare serious complications with OCT. The OCT procedural complication rate is not significantly different from that previously reported for coronary angiography and IVUS. In a series of 158 cases of pediatric coronary angiography, one case of ventricular fibrillation, 4 cases of 230 bradycardia and 18 cases of transient ST changes were reported. Another series on right coronary angiography noted an approximate 7% complication rate with 1 case of ventricular tachycardia, 9 cases of coronary spasm and 1 case of ST changes during 150 procedures. Similarly, IVUS has the potential for important complications. Costello et al reported one cardiac arrest due to coronary air embolus and 2 cases of prolonged ST elevation in 25 cases. Coronary angiography, IVUS and OCT must all only be performed by operators experienced in coronary imaging in children and adolescents. Our findings from the International Pediatric OCT Registry builds on the preliminary findings that OCT can detect significant coronary artery abnormalities in pediatric heart transplant patients that are angiographically silent, with angiography limited to detecting luminal narrowing. The overlap seen in maximal I/M CSA ratio between cases with angiographically diagnosed concurrent CAV versus no CAV, may reflect that structural coronary changes are present early in the disease process prior to luminal narrowing and persist until there is luminal narrowing observed on angiography. Serial evaluation is needed to determine whether this thickening truly represents subclinical disease. We found that patients with a diagnosis of CAV by angiography tended to have more severe intimal thickening than those without. However, 1/12 cases of concurrent CAV had a median I/M CSA ratio of <1 and 7/12 cases had maximal intimal thickness of $<0.25\text{mm}$. This could be due to our conservative cut off points, which we chose to maximize specificity, perhaps being too insensitive to detect abnormal thickening in some children. Perhaps more likely, these findings suggest that children with CAV have vessels or segments of vessels that are angiographically normal and have normal OCT measurements, supporting that CAV is not always a diffuse process. We more often

identified abnormalities in patients with current or previous rejection, including grade 1R, which was present in 32/84 cases (38%) of rejection. The clinical importance of grade 1R rejection has been the subject of some debate. At many institutions it does not alter management in part based on the 2010 ISHLT guidelines on immunosuppression and rejection which states that “asymptomatic mild cellular rejection (ISHLT 1R) does not require treatment in the vast majority of cases.” Our results support the notion that coronary vascular changes may be associated with grade 1R rejection. Similarly Feingold et al found the old 1B grade (now incorporated into 1R) to be associated with coronary artery disease. We also found that patients on statins had less intimal thickening (defined as a lower median I/M CSA). Although the ISHLT recommends statins in all adult recipients, for pediatric recipients statins are only recommended if there is an assumed high risk of CAV or rejection. In our registry, 54/110 cases (49%) were on statins. There is now a growing body of evidence documenting the safety of statins in pediatric patients and thus, future pediatric heart transplant guidelines may consider incorporating guidance for statin use in this at risk population.

Similar to statin use, our registry also demonstrated a wide range in choice of other medical therapies for pediatric transplant recipients. This highlights the lack of high quality evidence-based recommendations to guide pediatric heart transplant immunosuppression. The ISHLT 2010 guidelines for the care of pediatric heart transplant recipients mostly uses level C and class 2a/2b evidence to support recommendations for medical management. This study is limited by its cross sectional nature and hence, we do not know the natural history of the observed patterns of intimal thickening. Serial evaluation of patients is needed to determine the prognostic value of these angiographically silent changes. The age of our study participants are also skewed more towards older children and adolescents, and therefore extrapolation of this data to younger children should be limited. Furthermore, we do not have healthy pediatric control subjects for comparison. Knowledge to date on the coronary arteries of children is limited to histological studies from the 1970s and 80s on small numbers of children. The I/M ratios derived in these studies varied greatly with values for 5-10 year olds ranging from 1-1.3 and in 11-20 year olds, reaching as high as 2.12. For those studies reporting intimal thickness mean values were less than 0.25mm, but included ranges up to 0.4mm in older age groups. It is important to consider that some studies included children dying from chronic illness or infectious disease which is known to be associated with increased intimal thickness,

whilst other studies did not report cause of death. The absence of truly healthy controls is a persistent gap in the present literature. We used an intimal thickness $>0.25\text{mm}$ as the cut off for abnormal based on the sum of the existing literature base. By using this value we feel that our specificity is high, although we recognize that the sensitivity for detecting pathologic changes in some subgroups at this cut-off, is likely imperfect. Intimal thickness is known to vary with vessel size, sex and specific coronary artery. As there is limited normative data on coronary artery intimal thickness in children of all ages, and further reduced if divided into age based subgroups, we decided that choosing a higher number that encompasses children up to age 20, both sexes and all 3 main coronary arteries, would be more specific at identifying true pathology. The use of I/M CSA ratio should serve as a form of internal standardization in growing children. For I/M CSA ratio we used >1 to define abnormal, based on an adult OCT study from 2013. We note that most of our cases had an I/M CSA ratio of >1 . In a recent OCT study of young adults who underwent pediatric heart transplantation, all patients demonstrated intimal hyperplasia (I/M ratio >1). This could indicate that indeed a ratio of >1 may fall within normal limits for many young people, or it may reflect that heart transplant recipients have a new elevated baseline, which could be due to chronic, subclinical inflammation or low grade rejection. Notably, 5 patients in our registry had an I/M CSA ratio >2 , which is abnormal based on all previously published studies and in all of these cases the angiography was normal. The International Pediatric OCT Registry represents the largest combined experience using this high resolution imaging technology in children. The consistency of the findings across centers lends support to the widespread applicability of OCT in detecting vascular changes that are not seen with angiography alone. We have documented low inter-observer variability for image analysis indicating that our results are reliable and image analysis is reproducible when a standardized approach is used. In conclusion, pediatric OCT is feasible and provides important insights to coronary vascular changes in pediatric heart transplant recipients that otherwise would not be detected. In children large enough to accommodate a 5Fr arterial catheter, the routine use of this intravascular imaging technique should be considered given that it may impact patient management. Serial evaluation is needed to ultimately determine the prognostic value of these angiographically silent changes we have detected by OCT. CAV remains one of the most important and prevalent long-term complications in this patient population. Developing better surveillance and early treatment strategies is a key priority to optimize graft longevity and patient outcomes.



UAM
UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE MADRID